



UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

**LIPIDOSE HEPÁTICA FELINA**

FÁBIA CAPELEIRO HENRIQUES SIQUEIRA DA SILVA

**CONSTITUIÇÃO DO JÚRI:**

Doutor Luís Manuel dos Anjos  
Ferreira

Doutora Maria Manuela Grave  
Rodeia Espada Niza

Doutor José Paulo Pacheco  
Sales Luís

Dr. Gonçalo Eduardo Victor  
Vicente

**ORIENTADOR:**

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luís

**CO-ORIENTADOR:**

Dr. Gonçalo Eduardo Victor Vicente

2012

LISBOA





UNIVERSIDADE TÉCNICA DE LISBOA  
Faculdade de Medicina Veterinária

**LIPIDOSE HEPÁTICA FELINA**

FÁBIA CAPELEIRO HENRIQUES SIQUEIRA DA SILVA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA VETERINÁRIA

**CONSTITUIÇÃO DO JÚRI:**

Doutor Luís Manuel dos Anjos  
Ferreira

Doutora Maria Manuela Grave  
Rodeia Espada Niza

Doutor José Paulo Pacheco  
Sales Luís

Dr. Gonçalo Eduardo Victor  
Vicente

**ORIENTADOR:**

Doutor José Paulo Pacheco Sales Luis

**CO-ORIENTADOR:**

Dr. Gonçalo Eduardo Victor Vicente

2012

LISBOA



## **AGRADECIMENTOS:**

Agradeço ao Dr. Gonçalo Vicente o ótimo e difícil trabalho desempenhado como meu Co-Orientador, demonstrando grande paciência ao tentar incansavelmente ensinar-me mais e da melhor forma possível durante o estágio. Obrigada pela paciência!

Agradeço ao Doutor Sales Luis por ter aceite colaborar como meu Orientador, sendo que a sua ajuda e sabedoria foram fundamentais para o sucesso desta fase final. Obrigada por toda a dedicação!

Agradeço a toda a equipa do Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária, foram como uma família durante os seis meses que trabalhei convosco. São todos responsáveis por ter adorado estagiar no Hospital. Um obrigada em especial às Carlas, à Sofia e ao Pedro, que tiveram a paciência de me ajudar sempre que precisei!

Agradeço à equipa médica do Hospital Escolar, que se mostrou sempre prestável para esclarecer as minhas dúvidas. Obrigada à Dr.<sup>a</sup> Leonor Iglésias e à Dr.<sup>a</sup> Joana Almeida, que tiveram especial atenção comigo, ensinando-me que aprender é uma coisa fantástica!

Agradeço à minha companheira de armas durante estes anos todos, a minha colega Inês Dias, que se revelou uma verdadeira amiga nos bons e nos maus momentos, com quem ri, chorei, me diverti e me aborreci! Obrigada, porque foste tu que me fizeste aguentar e tirar prazer de todos estes anos! Porque os momentos engraçados não teriam sido tão memoráveis se não os tivesse passado contigo!

Agradeço a todos os meus bichinhos, a Chica, o Poeta, o Lord, o King, o Nero, o Pootchie, o Flagra, o Pips e a Paki! Porque desde cedo me ajudaram a descobrir a minha vocação!

Agradeço ao meu marido Tiago, que me obrigou a finalizar esta etapa do meu sonho! Porque estiveste sempre a meu lado, sonhaste comigo e impulsionaste-me a seguir mais adiante!

Agradeço aos meus pais, que se esforçaram uma vida inteira para me proporcionar a mim e aos meus irmãos tudo aquilo que desejássemos! Vocês são a razão pela qual lutamos por algo melhor nas nossas vidas!

Agradeço aos meus irmãos, que são uns lutadores e que todos os dias me mostram como ser uma pessoa melhor!

Agradeço ao meu sobrinho Tomás por ser a razão da minha vida, por ser como é e significar tanto para mim!

Agradeço à minha avó, Maria Emília, porque já não estás presente para veres todos os feitos que alcancei e vou alcançar, mas estarás sempre comigo!

## RESUMO

Inicialmente descrita como uma doença idiopática por Barsanti et al em 1977, a lipidose hepática felina (LHF) é caracterizada actualmente como uma patologia secundária a um processo primário em mais de 95% dos casos.

Esta patologia é mais comum em gatos com condição corporal elevada sujeitos a um período prolongado de privação de alimento.

Os gatos apresentam alguma predisposição para a acumulação de triglicéridos a nível hepático o que, em caso de doença, resulta em vacuolização gorda hepatocelular. Durante o período de anorexia ao qual estão sujeitos, vai ocorrer lipólise da gordura das reservas corporais.

Apesar de os mecanismos fisiopatológicos que desencadeiam esta síndrome não serem completamente conhecidos, verifica-se um desequilíbrio na circulação de ácidos gordos entre o fígado e o tecido adiposo, resultando no comprometimento na capacidade de remoção dos ácidos gordos da corrente sanguínea por parte do fígado.

O objectivo do estudo de casos consistiu na caracterização de uma amostra de sete gatos diagnosticados com lipidose hepática felina, atendendo à predisposição de género, idade e peso. Descreveram-se os sinais clínicos, físicos e laboratoriais de todos os pacientes.

Os gatos analisados foram apresentados à consulta com história de anorexia (71%), perda de peso (57%), prostração (57%), obstipação (57%) e vômito, adipsia e anúria com menor incidência. O período de anorexia variou entre sete e quinze dias, tendo duração média de onze dias.

As alterações ao exame físico com maior incidência foram icterícia (71%), desidratação (71%), dor abdominal à palpação (43%) e disfagia (14%). Os exames complementares de diagnóstico apresentaram aumento da actividade das enzimas hepáticas e aumento da ecogenecidade do parênquima hepático à ecografia abdominal.

A doença primária foi diagnosticada em cinco casos. O tratamento foi dirigido para a causa primária, nos casos em que esta foi determinada, sendo que nos restantes casos se direccionou o tratamento para a doença provável.

Dos sete gatos em estudo, o tratamento foi bem sucedido em cinco casos, tendo dois gatos sido submetidos a eutanásia.

**Palavras-chave:** Lipidose Hepática Felina, gatos, anorexia.

## **ABSTRACT**

Initially described as an idiopathic disease by Barsanti et al in 1977, feline hepatic lipidosis (FHL) is characterized as a current condition secondary to a primary process in over 95% of cases.

This condition is more common in cats with high body condition subject to a prolonged period of food deprivation.

The cats have a predisposition to the accumulation of triglycerides in the liver which, in case of disease, results in fat hepatocellular vacuolation. During the period of anorexia which they are subjected, lipolysis of fat from body stores will occur. Even though the physiopathological mechanisms that trigger this syndrome are not fully understood, there is an imbalance in the movement of fatty acids between the liver and adipose tissue, resulting in impairment of the ability to remove the fatty acids from the bloodstream by the liver.

The aim of this study consisted in the characterization of a sample of seven cats diagnosed with feline hepatic lipidosis, given the predisposition of gender, age and weight. The clinical signs, physical and laboratory examinations were described for all patients.

The cats were presented to consultation with a history of anorexia (71%), weight loss (57%), prostration (57%), constipation (57%) and vomiting, adipsia, and anuria with lower incidence. The period of anorexia was between seven to fifteen days, and the average was eleven days. Changes in the physical examination with the highest incidence were jaundice (71%), dehydration (71%), abdominal pain on palpation (43%) and dysphagia (14%). The complementary exams showed increased activity of liver enzymes and increased liver parenchyma hyperechogenicity was shown in the abdominal ultrasonography.

The primary disease was diagnosed in five cases. The treatment was directed to the primary cause, in cases where it has been determined, and in other cases it directed the treatment for the disease likely.

Of the seven cats in the study, treatment was successful in five cases and two cats were euthanized.

**Keywords:** Feline hepatic lipidosis, cats, anorexia.



## ÍNDICE GERAL:

Agradecimentos .....	i
Resumo .....	iii
Abstract .....	iv
Índice Geral .....	v
Índice de Tabelas .....	vii
Índice de Figuras .....	vii
Índice de Gráficos .....	vii
Índice de Abreviaturas .....	vii
Relatório de actividades de estágio .....	xi
<b>1. Introdução .....</b>	<b>1</b>
<b>2. Etiologia e Prevalência .....</b>	<b>2</b>
<b>3. Fisiopatologia .....</b>	<b>4</b>
<b>4. Apresentação Clínica .....</b>	<b>16</b>
<b>5. Diagnóstico .....</b>	<b>17</b>
5.1. Exames Complementares .....	18
5.1.1. Doseamento da concentração de ácidos biliares .....	21
5.1.2. Testes de coagulação .....	22
5.1.3. Teste de tolerância à amónia .....	24
5.1.4. Medição de vitamina B <sub>12</sub> .....	25
5.1.5. TLI (trypsin-like immunoreactivity) .....	26
<b>6. Exames imagiológicos .....</b>	<b>27</b>
<b>7. Biópsia e citologia .....</b>	<b>29</b>
<b>8. Tratamento .....</b>	<b>33</b>
8.1. Terapia hidroelectrolítica .....	34
8.2. Suplementação nutricional .....	36
8.2.1. Alimentação oral forçada .....	42
8.2.2. Tubo nasogástrico .....	42
8.2.3. Tubo de esofagostomia .....	43
8.3. Tubo de gastrotomia .....	45
8.4. Maneio do vômito .....	45
8.5. Estimulantes do apetite .....	46
8.6. Suplementos .....	47
8.6.1. Vitaminas hidrossolúveis .....	47
8.6.2. Vitaminas lipossolúveis .....	48

8.6.3. L-carnitina .....	49
8.6.4. Aminoácidos .....	49
8.6.5. Dadores de tiol .....	49
8.6.6. Ácido ursodeoxicólico .....	50
8.7. Síndrome de re-alimentação .....	50
9. Prognóstico .....	51
10. Introdução ao estudo de casos .....	53
10.1. Material e métodos .....	53
10.2. Resultados obtidos .....	54
10.2.1. Caracterização da amostra .....	54
10.2.2. História pregressa e sinais clínicos .....	56
10.2.3. Exames complementares .....	58
10.2.4. Ecografia abdominal .....	60
10.3. Tratamento .....	60
10.4. Discussão .....	63
11. Conclusão .....	68
12. Bibliografia .....	69
Anexo 1 .....	73

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> – Doenças associadas com LHF severa em 157 gatos. ....	<b>15</b>
<b>Tabela 2</b> – Resultados da avaliação subjectiva de características ultrastruturais no tecido hepático de 5 gatos saudáveis, 8 gatos com LHF e 4 gatos com obstrução biliar extrahepática .....	<b>32</b>
<b>Tabela 3</b> – Tratamento da LHF .....	<b>33</b>
<b>Tabela 4</b> – Plano de re-alimentação para gatos com LHF .....	<b>38</b>
<b>Tabela 5</b> – – Vias de administração entéricas .....	<b>40</b>
<b>Tabela 6</b> – Perfil dietético para gatos com LHF .....	<b>41</b>
<b>Tabela 7</b> – Parâmetros bioquímicos dos pacientes em estudo .....	<b>59</b>
<b>Tabela 8</b> – Parâmetros bioquímicos dos pacientes em estudo .....	<b>59</b>
<b>Tabela 9</b> – Tratamento farmacológico e dietético instituído aos pacientes .....	<b>61</b>
<b>Tabela 10</b> – Tipo de tubo de alimentação utilizado em cada paciente .....	<b>62</b>
<b>Tabela 11</b> – Constituição das dietas administradas aos pacientes .....	<b>62</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Explicação teórica para deficiência hepática em gatos com LHF.....	<b>5</b>
<b>Figura 2</b> – Esquema conjunto do metabolismo lipídico no fígado e tecido adiposo .....	<b>7</b>
<b>Figura 3</b> – Metabolismo hepático e produção de VLDL .....	<b>8</b>
<b>Figura 4</b> – Processo de lipólise mediado por hormonas lipolíticas .....	<b>10</b>
<b>Figura 5</b> – Cascata de coagulação .....	<b>23</b>

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1</b> – Frequência relativa da amostra em relação ao sexo .....	<b>55</b>
<b>Gráfico 2</b> – Frequência relativa da amostra em relação à esterilização .....	<b>55</b>
<b>Gráfico 3</b> – Frequência relativa da amostra em relação ao peso .....	<b>56</b>
<b>Gráfico 4</b> – Frequência relativa em relação à idade .....	<b>56</b>

<b>Gráfico 5</b> – Frequência relativa da amostra em relação aos sinais clínicos obtidos em história pregressa .....	<b>57</b>
<b>Gráfico 6</b> – Frequência relativa da amostra em relação aos sinais clínicos obtidos em consulta .....	<b>57</b>

## ÍNDICE DE ABEVIATURAS

ALT – alanina aminotransferase
APTT – tempo de tromboplastina parcial activada
AST – aspartato aminotransferase
ATP – adenosina trifosfato
ATPase – adenosina trifosfatase
cm - centímetro
CoA – coenzima A
CTZ – chemoreceptive trigger zone
dL – decilitro
DNA – ácido desoxirribonucleico
EM – energia metabolizável
EV - endovenosa
FAS – fosfatase alcalina sérica
g – grama
GGT – gama-glutamyl transferase
GSH – glutathione hepatocelular reduzida
GST - gastrostomia
HDL – high density lipoprotein
HSL – hormona lipase sensível
IBD – Inflammatory bowel disease
IU – unidade internacional
Kcal - quilocaloria
Kg – quilograma
Kj - quilojoule
LDL – low density lipoprotein
LHF – Lipidose hepatica felina
LPL – lipoprotein lipase
LR – Lactato de Ringer
mEq – miliequivalentes

MER – requisitos energéticos de manutenção  
mg – miligrama  
ml - mililitro  
mmol - milimol  
NaCl – Cloreto de sódio  
PAAF – punção aspirativa por agulha fina  
PIVKA – proteins invoked by vitamin K absence  
ppm – parte por milhão  
PT – tempo de protrombina  
RER – requisitos energéticos de repouso  
Rx – raio x  
SAmE – S-Adenosilmetionina  
TAC – tomografia axial computadorizada  
TLI – trypsin-like immunoreactivity  
VLDL – lipoproteínas de densidade muito baixa  
 $\mu\text{m}$  – micrómetro



## **RELATÓRIO DE ACTIVIDADES DE ESTÁGIO**

O estágio curricular foi realizado no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária de Lisboa, entre 1 de Setembro de 2010 e 28 de Fevereiro de 2011.

Durante este período foram realizadas actividades na área de clínica de animais de companhia, com uma carga horária aproximada de 1200 horas.

As actividades desenvolveram-se nas áreas de Medicina Interna, Imagiologia, Internamento e Cirurgia.

Na área de Medicina Interna foi possível iniciar consultas externas, através da realização da história pregressa e exame físico, com passagem desta informação ao clínico responsável, com o qual se discutiram os possíveis diagnósticos diferenciais, exames complementares a realizar e terapêutica a instituir.

Na área de Internamento foi possível realizar a monitorização dos pacientes internados, preparação e instituição de medicação. Este serviço compreendia também a realização de tarefas relacionadas com a alimentação, passeio e cuidados de higiene dos pacientes.

Nos serviços de Medicina Interna e Internamento foi possível realizarem-se procedimentos como colheita de sangue, colocação de cateteres endovenosos, administração de fármacos por via endovenosa, subcutânea, oral e intramuscular, remoção de pontos de sutura, execução de pensos.

No serviço de Imagiologia foi possível assistir à realização de TAC, ecografias, radiografias, auxiliando no posicionamento do animal, revelação de películas e realização de ecografias abdominais.

No serviço de Cirurgia foi possível assistir a numerosas cirurgias, participando na preparação do paciente e do cirurgião, monitorização anestésica, monitorização pós-operatória e realização de pontos de sutura.





## 1. Introdução

A lipidose hepática felina (LHF) é uma doença hepatobiliar muito comum, que se manifesta maioritariamente em gatos obesos e/ou debilitados (Holan, 2009), podendo ou não co-existir com doença hepática intrínseca. É caracterizada pela acumulação lipídica nos hepatócitos, podendo conduzir a disfunção hepática grave ou morte (Holan, 2009), sendo actualmente uma das doenças mais reportadas em gatos norte americanos (Armstrong & Blanchard, 2010).

Holan (2009) afirma que a grande maioria dos gatos que desenvolve LHF apresenta excesso de peso e sofreu um período de anorexia prévio ao aparecimento da LHF, existindo ainda factores primários, como uma doença aguda ou alterações ambientais, que podem ser suficientes para o desencadear da doença. Os gatos afectados desenvolvem um quadro clínico com anorexia, perda de peso, atrofia muscular, icterícia, desidratação, depressão e, em casos mais graves, sintomatologia neurológica associada a encefalopatia hepática (Cornelius & Jacobs, 1989).

Apesar da acumulação de triglicéridos no fígado não ser suficiente para causar lesão irreversível nos hepatócitos, é ainda desconhecida a razão pela qual alguns animais e humanos desenvolvem insuficiência hepática grave, pelo que se crê que esta acumulação possa causar lesão celular, ainda que tal não tenha sido provado.

Em animais saudáveis existe uma troca contínua de ácidos gordos entre o fígado e o tecido adiposo, ocorrendo deposição de gordura a nível hepático em caso de desequilíbrio. Este equilíbrio pode ser desajustado de duas formas: por aumento da concentração sanguínea de ácidos gordos, que regula a entrada de ácidos gordos no fígado; ou por alteração da libertação dos produtos de oxidação dos ácidos gordos, que pode ocorrer no interior de mitocôndrias ou de peroxissomas ou por re-esterificação a triglicéridos. A acumulação destes triglicéridos ocorre com facilidade no fígado, mas a sua capacidade de secreção sob a forma de VLDL (proteínas de densidade muito baixa) é limitada. Assim, um fígado normal tem a capacidade de remover ácidos gordos da corrente sanguínea e promover a sua re-esterificação a uma taxa que excede a síntese e secreção de VLDL.

O diagnóstico desta afecção pode ser feito através de exames laboratoriais ou imagiológicos que permitem a confirmação do diagnóstico e descoberta da causa primária. No entanto, o diagnóstico definitivo de LHF é realizado apenas através de biópsia hepática.

## 2. Etiologia e Prevalência

A primeira descrição da LHF foi feita em 1977 por Barsanti *et al*, sendo descrita como uma síndrome associada a anorexia, perda de peso, atrofia muscular, icterícia, aumento da actividade das enzimas hepáticas e acumulação hepática de lípidos (Biourge, Groff, Munn, Kirk, Nyland, Madeiros, Morris & Rogers, 1994). Holan (2009) define a lipídose hepática como a acumulação excessiva de lípidos no interior dos hepatócitos. Actualmente, caracteriza-se como uma das doenças hepáticas mais diagnosticadas em gatos doentes na América do Norte.

A LHF pode ser primária (lipídose hepática felina idiopática), desenvolvendo-se devido à ingestão inadequada de alimento durante períodos de perda forçada de peso, privação de alimento não-intencional, mudança de alimentação, alterações ambientais ou stress; ou secundária (lipídose hepática felina secundária), em que o processo se desenvolve devido a períodos de anorexia mais ou menos prolongados causados por uma doença subjacente (pancreatite, neoplasia) (Armstrong & Blanchard, 2009).

O aparecimento de LHF depende do desenvolvimento de um estado catabólico que promova a mobilização de gordura periférica para o fígado, associada à incorrecta disseminação de lípidos dos hepatócitos. Embora os mecanismos fisiológicos não sejam inteiramente conhecidos e tenham origem multifactorial, é fundamental o reconhecimento precoce dos sinais clínicos e diagnóstico da LHF, permitindo o início de terapia nutricional adequada (Holan, 2009).

No caso particular da lipídose hepática felina idiopática, esta ocorre maioritariamente em gatos com excesso de peso ou gatos obesos que sofreram perda de peso (Dimski, Buffington, Johnson, Sherding & Rosol, 1992). Apesar da condição corporal elevada, a atrofia muscular verificada pode, de início, ser inaparente. Nestes casos, verifica-se habitualmente história de episódio de stress que antecede o aparecimento da doença. Em casos graves, o doente pode apresentar sinais indicativos de falência hepática grave, associados a encefalopatia hepática (Cornelius & Jacobs, 1989).

Segundo Dimski *et al* (1992), a restrição entre 50% a 75% das necessidades energéticas de manutenção será o suficiente para provocar doença.

Szabo, Ibrahim, Sunvold, Dickey, Rodgers, Toth, Boissonneault & Bruckner (2000) referem uma maior predisposição para o aparecimento de LHF em gatos esterilizados, justificada pela menor actividade física associada a um desequilíbrio entre a energia ingerida e consumida.

Apesar de a fisiopatologia exacta ser desconhecida, a anorexia crónica, a obesidade e o stress parecem afectar o desenvolvimento da doença.

A anorexia crónica resulta na diminuição da insulina plasmática de forma a manter valores normais de glucose sanguínea. Ocorre também deficiência em aminoácidos, nomeadamente carnitina e arginina, provocando alterações no metabolismo lipídico com acumulação hepática e subnutrição calórica. A obesidade promove resistência à insulina com libertação de ácidos gordos, acumulação de triglicéridos no fígado e aumento do factor de necrose tumoral  $\alpha$  no tecido adiposo, provocando o aumento da hormona leptina e consequente anorexia. O stress provoca a libertação de catecolaminas, o que pode resultar na activação da hormona lipase-sensível e mobilização de ácidos gordos, com acumulação de triglicéridos no fígado (Stonehewer, 2004).

A variabilidade na história pregressa, sinais clínicos e achados clinicopatológicos em gatos com LHF sugere a existência de inúmeros factores causadores de doença. Ainda que tenha etiologia desconhecida, têm surgido algumas sugestões para o aparecimento desta doença: aumento da lipólise periférica secundária a uma deficiência absoluta ou relativa de insulina; défice de aminoácidos essenciais que resultam na incapacidade de síntese de apolipoproteínas que mobilizam a gordura hepática; défice de componentes lipotróficos; alteração congénita ou adquirida na oxidação de ácidos gordos; inibição da síntese de lipoproteínas pelo ácido orótico (Brown, Mauldin, Armstrong, Moroff & Mauldin, 2000).

Armstrong & Blanchard (2009) sugerem a relação de factores geográficos com o aparecimento da doença: a LHF é mais comum em gatos na América do Norte, Reino Unido, Japão e Europa Ocidental, sendo menos prevalente a sul da Europa e Nova Zelândia. Estas diferenças podem relacionar-se com a prevalência da obesidade em gatos em diferentes países ou com os hábitos alimentares praticados.

Os possíveis factores que predis põem ao aparecimento da LHF permitem definir a importância da manutenção de ingestão de alimento em gatos que entraram num período de anorexia há alguns dias. Ainda que as alterações histológicas só se manifestem ao fim de duas semanas, os sinais clínicos surgem em aproximadamente uma semana, podendo tal facto estar relacionado com a ingestão parcial ou não ingestão total de calorias (anorexia parcial vs anorexia total). Alguns estudos relacionam a velocidade de aparecimento dos sinais clínicos com a elevada condição corporal dos animais afectados.

Brown *et al* (2000) documentaram uma possível predisposição para o aparecimento de LHF em fêmeas. Ainda de acordo com este estudo, gatos com LHF são mais jovens que os afectados com colangiohepatite. O mesmo sucede com os gatos que sofrem de LHF por causas idiopáticas, que apresentam idades inferiores aos que apresentam uma doença subjacente.

Ainda que Dimski *et al* (1992) tenham afirmado que gatos obesos não apresentam acumulação lipídica no fígado, por comparação com gatos magros, Ibrahim, Biley, Sunvold & Bruckner (2003) comprovaram que o aumento de peso de gatos saudáveis provoca a acumulação de lípidos no fígado, sendo esta acumulação maior durante períodos de perda de peso.

### **3. Fisiopatologia**

Os gatos apresentam uma predisposição para a acumulação de triglicéridos no fígado, desenvolvendo algum grau de vacuolização gorda a nível hepatocelular quando estão doentes. Este fenómeno só é considerado grave quando atinge proporções morfollogicamente graves (Cullen, 2009).

A administração de dietas com teores elevados de carboidratos pode ter um efeito inibitório na oxidação mitocondrial das gorduras, proporcionando a sua acumulação no fígado.

Em situações de anorexia, ocorrem alterações metabólicas que determinam a evolução da doença:

- O sistema nervoso central necessita de glucose, que obtém inicialmente por conversão do glicogénio hepático em glucose (glicogenólise) e, após 24 a 48 horas pelo catabolismo de proteínas musculares e conversão a glucose (gluconeogénese). Os gatos são conhecidos por catabolizar proteínas corporais mais rapidamente que as outras espécies durante períodos de anorexia, por manterem constitucionalmente activas as enzimas necessárias para o efeito.
- Todos os tecidos necessitam de uma fonte de energia, que provém, em parte, de formas de energia armazenadas. Os ácidos gordos constituem-se como a sua principal fonte em casos de anorexia, de forma a minimizar a quantidade de aminoácidos e, consequentemente, de tecido proteico que é necessário para a conversão para glucose. À medida que o estado anoréctico evolui, o SNC diminui a sua dependência de glucose como fonte de energia e passa a utilizar corpos cetónicos.

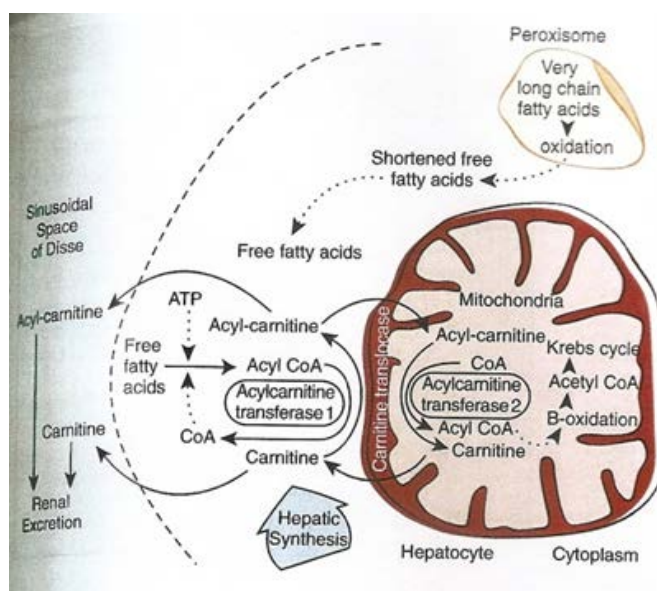
Atendendo a que as reservas corporais de gordura em gatos com LHF parecem ser pouco utilizadas, considerando o período prolongado de anorexia e que raramente se observa cetonúria (sendo as cetonas um produto da oxidação hepática de gordura), é lógico concluir que possivelmente os depósitos de gordura não estarão a ser utilizados correctamente como fonte de energia. Se assim for, é compreensível a perda de massa muscular observada nos gatos afectados. Na grande maioria das espécies, durante períodos de anorexia, a gluconeogénese a partir de proteína muscular

consegue suplantar as necessidades em glucose do SNC durante várias semanas, estando os restantes órgãos dependentes das reservas de gordura. Se a utilização de gordura a partir de reservas corporais falhar, o animal ficará muito mais dependente da proteína muscular como fonte de energia.

O fígado dispõe de duas formas de libertação dos ácidos gordos – oxidação mitocondrial ou peroxissomal ou por re-esterificação a triglicéridos. Uma vez que há um limite para o rácio de oxidação de ácidos gordos mas não para a re-esterificação a triglicéridos, ocorre a acumulação de triglicéridos sob a forma de VLDL a nível hepático (Cornelius & Jacobs, 1989).

Os gatos obesos acumulam uma quantidade maior de triglicéridos hepáticos do que gatos magros (Ibrahim et al, 2003). Em gatos magros aproximadamente 2,5% do peso do seu fígado é composto por gordura, enquanto para gatos obesos, gatos obesos após rápida perda de peso e gatos com LH estes valores são 5%, 10% e entre 34% a 49%, respectivamente (Center, 2005a).

Figura 1 – Explicação teórica para deficiência hepática em gatos com LHF: O aumento dos ácidos gordos de cadeia longa necessita de carnitina para o transporte através das paredes do organelo. A beta-oxidação dos ácidos gordos na mitocôndria pode ser inadequada para processar o aumento de CoA, resultando na acumulação de acil-carnitina, que poderá difundir-se para o citosol do hepatócito, espaços de Disse e para a circulação sistémica, para por fim ser excretado pelos rins. In Scherk & Center (2010).



A oxidação dos ácidos gordos resulta na produção de Acetil-CoA (figura 1), para posteriormente entrar no ciclo de Krebs para produção de energia ou na formação de

corpos cetônicos. Neste ciclo, que necessita de NADP<sup>+</sup>, ATP, dióxido de carbono e Mn<sup>2+</sup>, ocorre transformação de Acetil-CoA a Malonil-CoA. Esta via é activada no fígado, rins, tecido adiposo, glândulas mamárias, pulmões e cérebro (Ruckebusch, Phaneuf & Dunlop, 1990). O acetoacetato e β-hidroxibutirato são sintetizados, sendo utilizados como fontes de energia pelos tecidos periféricos, após saída do fígado. Pode também ocorrer a formação de acetona, composto este que deve ser eliminado por via renal ou expirado. Em alguns gatos com LHF, a produção de acetona é responsável pela halitose característica (Cullen, 2009).

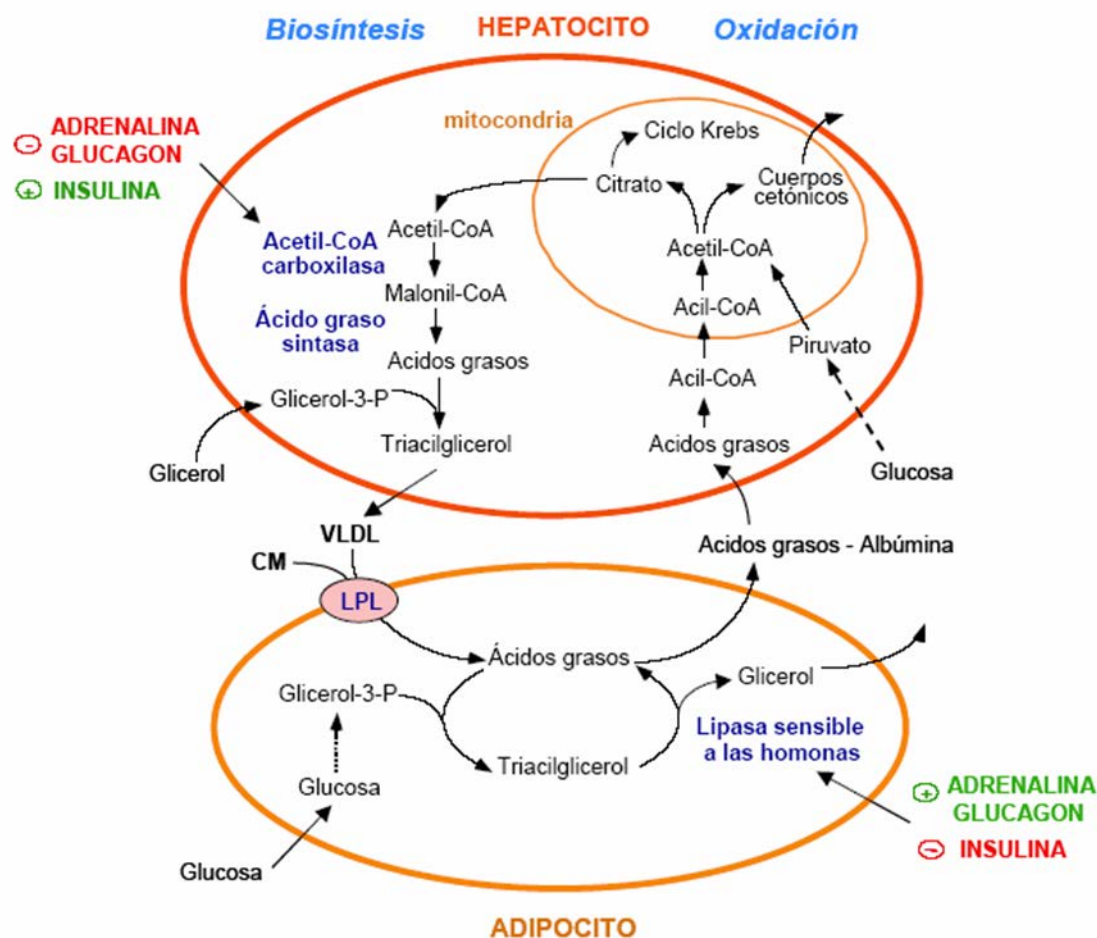
Em alternativa à beta-oxidação, os ácidos gordos podem ser esterificados a triglicéridos (Armstrong & Blanchard, 2009).

A grande maioria dos triglicéridos no sistema digestivo é hidrolisada a monoglicéridos e ácidos gordos. Aquando da passagem para as células epiteliais do intestino eles são convertidos de novo a moléculas de triglicéridos, que coalescem para formar quilomicrons. Estes compostos passam para o sistema linfático e deste para o sistema vascular, através do ducto linfático. Animais que ingiram grandes quantidades de gordura apresentam valores superiores a 1% de quilomicrons no sangue, uma a duas horas após a ingestão de alimento. Como consequência, o plasma pode tornar-se mais turvo, e, uma vez que os quilomicrons têm um tempo de semi-vida inferior a uma hora no plasma, este adquire rapidamente uma coloração menos intensa, uma vez que a gordura é removida por hidrólise. A remoção dos quilomicrons ocorre maioritariamente no fígado e no tecido adiposo, dispondo ambos de lipoproteína lipase. Esta enzima encontra-se no endotélio capilar, onde ataca os triglicéridos, resultando na formação de glicerol e ácidos gordos livres (Ruckebusch *et al*, 1990).

Em animais saudáveis existe um equilíbrio na circulação de ácidos gordos entre o fígado e o tecido adiposo (figura 2). Uma vez que a passagem de ácidos gordos para o fígado ocorre em função da sua concentração no sangue, o desequilíbrio entre estas trocas pode ocorrer devido ao aumento da concentração de ácidos gordos na corrente sanguínea.



Figura 2 - Esquema conjunto do metabolismo lipídico no fígado e tecido adiposo. Abreviaturas: CM (quilomicrons); VLDL (lipoproteínas de muito baixa densidade); LPL (lipoproteína lipase). Adaptado de Voet et al. (2007).



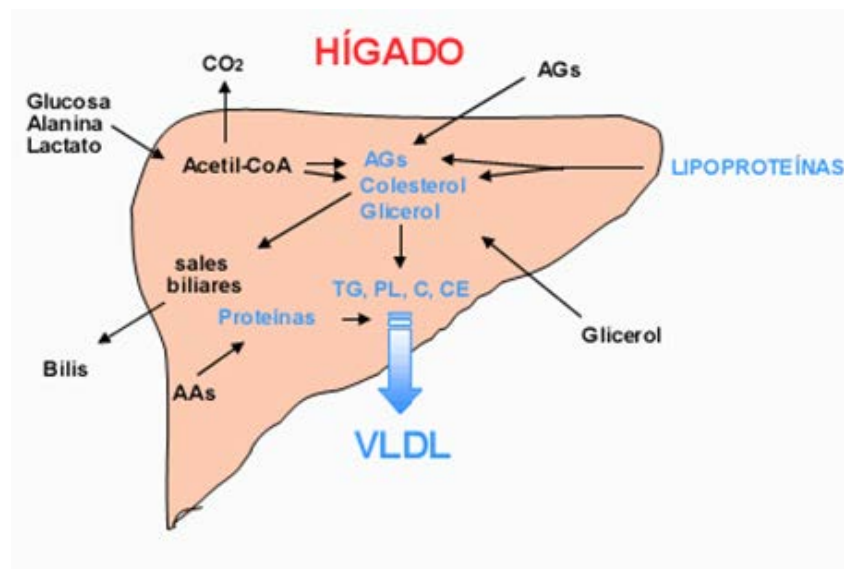
Assim sendo, em doentes com LHF há um comprometimento na capacidade de remoção dos ácidos gordos da corrente sanguínea por parte do fígado e subsequente re-esterificação dos mesmos a uma taxa que excede a sua capacidade de síntese e secreção de VLDL.

O transporte de ácidos gordos de cadeia longa para as mitocôndrias do fígado para oxidação está dependente da ligação destes compostos com a carnitina, uma amina quaternária sintetizada maioritariamente no fígado, e algumas enzimas do mecanismo de transporte da carnitina (Cornelius & Jacobs, 1989). Ou seja, a interação entre os ácidos gordos e a L-carnitina na membrana mitocondrial influencia a activação dos ácidos gordos dentro dos organelos e a sua disponibilidade para a beta-oxidação (Cullen, 2009).

O transporte de lípidos através de compartimentos subcelulares, ligação a apoproteínas, formação de partículas secretórias e vesículas e expulsão para o

espaço perisinusoidal são alguns dos mecanismos que regulam a formação e distribuição de VLDL (figura 2). Qualquer factor que prejudique o balanço entre os componentes lipoproteicos pode comprometer este processo, conduzindo à acumulação de triglicéridos no fígado (Cornelius & Jacobs, 1989).

Figura 3- Metabolismo hepático e produção de VLDL. Abreviaturas: AGs (ácidos gordos), AAs (aminoácidos); TG (triacilgliceróis); PL (fosfolípidos); C (colesterol); CE (colesterol esterificado). Adaptado de Oliver, Segura, Piña & AESAN (2009).



A distensão dos hepatócitos causada pelos triglicéridos está associada a uma redução significativa do número de organelos envolvidos na formação, acondicionamento e libertação de lipoproteínas e com a oxidação dos ácidos gordos. Para além disto, a expansão celular provoca compressão dos canalículos e impede o fluxo biliar. Algumas destas alterações também foram observadas nas mitocôndrias dos hepatócitos de gatos obesos, gatos durante perda rápida de peso, em gatos obesos saudáveis após privação de comida e em gatos durante ganho de peso, com administração de dieta carente em ácidos gordos n-3 polinsaturados de cadeia longa (n3-PUFA), necessários para o bom funcionamento e estrutura da membrana mitocondrial. Estas alterações morfológicas podem traduzir alterações no funcionamento dos organelos e integridade da membrana ou constituir-se como uma resposta à lesão membranar (Ibrahim *et al*, 2003).

Gatos com LHF têm menos complexos de Golgi, retículos endoplasmáticos, mitocôndrias e peroxissomas. Em gatos que sofreram privação alimentar, verifica-se uma diminuição no número de mitocôndrias, à semelhança do que sucede em

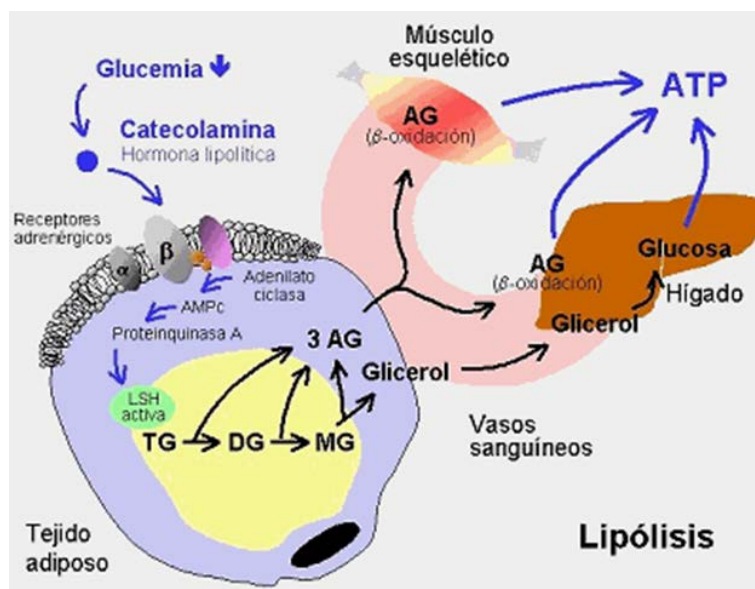


períodos de ganho de peso, pelo que os organelos envolvidos no transporte de lípidos e oxidação de ácidos gordos estão comprometidos durante perda de peso, contribuindo directamente para a acumulação de gordura a nível hepático. Em gatos obesos verifica-se um aumento do transporte de VLDL para o fígado, como seria de esperar perante uma concentração plasmática de VLDL superior ao normal. Apesar de aparentemente haver um aumento da exportação de VLDL a partir do fígado ou uma diminuição da degradação pela LPL, tal como foi descrito para outras espécies após ganho de peso, gatos obesos ainda têm capacidade de armazenar lípidos. A acumulação hepática de triglicéridos durante o aumento de peso sugere que a exportação de VLDL não é suficiente para compensar o aumento da acumulação de ácidos gordos. A acumulação de lípidos no fígado durante períodos de ganho de peso pode dever-se a um número reduzido de mitocôndrias e, possivelmente, diminuição da oxidação de ácidos gordos; a combinação destes mecanismos parece contribuir para o desenvolvimento de LH em gatos. (Ibrahim et al, 2003; VanSteenhouse, Dimski, Swenson & Taboada, 1999b).

Em humanos, deficiências de carnitina ou das enzimas associadas provocam a acumulação dos ácidos gordos de cadeia longa no citosol hepático, resultando em lipidose hepática e, em alguns casos, em falência hepática grave. Episódios agudos de falência hepática ocorrem intermitentemente apesar de os níveis de carnitina se manterem baixos e estão associados a jejum parcial ou total. McGarry & Foster (1980) colocaram a hipótese de que a mobilização e transporte para o fígado de ácidos gordos livres perante capacidade de oxidação limitada pode, de alguma forma, desencadear falência hepática, possivelmente devido aos efeitos tóxicos de alguns ácidos gordos no fígado e outros tecidos (Cornelius & Jacobs, 1989).

Em períodos de anorexia parcial ou total de uma semana ou mais, verifica-se lipólise periférica intensa, através da estimulação da hormona lipase-sensível (HLS). A HLS (que promove a lipólise nos adipócitos) e a LPL (que promove a mobilização da gordura para os adipócitos) desempenham um papel fundamental no metabolismo da gordura nos adipócitos (figura 3) (Cullen, 2009). A estimulação hormonal causa lipólise do tecido adiposo, causando transporte excessivo de ácidos gordos ao fígado, onde estes são convertidos a triglicéridos (Cornelius & Jacobs, 1989).

Figura 4 - Processo de lipólise mediado por hormonas lipolíticas. Abreviaturas: LSH (hormona lipase sensível); TG (triacilglicerol); DG (diacilglicerol); MG (monoacilglicerol); AG (ácidos gordos). Adaptado de Oliver et al (2009).



Uma vez que em animais saudáveis a LPL promove a passagem da gordura para os adipócitos, durante períodos de anorexia, a actividade da LPL diminui, por oposição ao aumento da actividade da HLS, favorecendo a acumulação hepatocelular de gordura (Cullen, 2009).

As catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) aumentam a formação de AMPcíclico e activam a lipólise. O glucagon, ACTH, somatotropina e a hormona somatotrófica (GH) têm efeitos semelhantes. Uma vez que os gatos libertam facilmente catecolaminas, o stress pode aumentar a libertação da Hormona Lipase Sensível.

A insulina, pelo contrário, inibe a formação de AMPcíclico e inibe a lipólise. Na ausência de insulina ocorre mobilização intensa de ácidos gordos livres.

A insulina constitui-se como o principal modulador hormonal do fluxo de substratos no metabolismo lipídico. Esta estimula a captação de glucose e sua utilização por células gordas e acelera a lipogénese, uma vez que promove o aumento da produção de Acetil-CoA nestas células. A formação de Acetil-CoA na mitocôndria também aumenta pela activação da desfosforilação de piruvato desidrogenase, por conversão desta enzima à sua forma activa e estimulando a descarboxilação oxidativa. Em gatos com *diabetes mellitus*, a ausência de insulina conduz a estimulação descontrolada da lipase intracelular e aumento da mobilização de ácidos gordos livres (Ruckebusch et al, 1990).

Em gatos sujeitos a períodos de anorexia prolongados verifica-se um comprometimento da tolerância à glucose e uma diminuição da resposta à insulina após infusão de glucose endovenosa, possivelmente devido a falhas na secreção de insulina. Tal foi comprovado pela comparação do rácio [insulina]/[glucagon] de gatos com LHF e gatos saudáveis, estando este parâmetro diminuído para os primeiros (Armstrong & Blanchard, 2009).

Em situações de exercício físico intenso ou outro tipo de stress verifica-se um aumento da oxidação de ácidos gordos livres, causados pela adrenalina e noradrenalina libertadas pela medula adrenal. Estes mediadores activam TG-lipases nos adipócitos.

O sistema adenohipófise-córtex adrenal também promove activação de TG-lipases, por libertação de ACTH, que estimula a libertação de glucocorticóides (sobretudo cortisol) pelo córtex adrenal, com consequente mobilização de ácidos gordos livres. Em situações de libertação continuada destas hormonas, como na Síndrome de Cushing, a mobilização crónica de gordura resulta em cetose – efeito cetogénico.

A hormona somatotrófica (GH) desempenha uma acção semelhante à corticotrofina e glucocorticóides sobre a HLS, podendo do mesmo modo ter um efeito cetogénico.

As hormonas da tiróide  $T_3$  e  $T_4$ , devido à capacidade de aumentar o metabolismo energético de forma generalizada, promovem rápida mobilização e metabolização da gordura (Ruckebusch *et al*, 1990).

Tendo em consideração a importância das necessidades nutricionais específicas dos gatos associadas à sua evolução como puros carnívoros, diversos estudos sugeriram a existência de uma associação entre alterações metabólicas e o aparecimento de LHF. Os gatos adultos necessitam de duas a três vezes mais proteína na sua dieta do que as espécies omnívoras, mantêm uma maior exigência de nitrogénio basal do que os cães e têm necessidades elevadas de aminoácidos essenciais e ácidos gordos essenciais (Center, 2005a).

Uma vez que não têm capacidade de adaptar as enzimas do ciclo da ureia ao baixo consumo de proteína, os gatos dispõem de uma capacidade limitada de ajustar as vias de metabolização da proteína, de forma a conservar nitrogénio. Esta particularidade explica o início rápido de carência de proteína em gatos anorécticos e o seu importante papel no desenvolvimento da LHF. Os valores subnormais da concentração da albumina sérica presentes em 60% dos gatos afectados também são comprovativos deste processo, mesmo em animais desidratados. (Center, 2005a).

Os gatos necessitam de suplementações alimentares maiores, comparativamente com outras espécies. Por exame de gatos com LHF induzida e espontânea, verificou-se que as concentrações plasmáticas de alanina, arginina, citrolina, taurina e metionina se encontravam reduzidas em mais de 50%.

Ainda que não sejam capazes de sintetizar taurina, os gatos necessitam deste aminoácido para a conjugação dos ácidos biliares. Assim, em gatos com LHF, a concentração plasmática dos ácidos biliares encontra-se muito aumentada, enquanto a concentração plasmática de taurina apresenta valores muito abaixo do normal.

A arginina, um aminoácido essencial fundamental para o ciclo da ureia, não se encontra presente no organismo em quantidades suficientes que permitam a destoxificação da amónia. Uma vez que a deficiência em arginina não é suficientemente notória durante períodos de anorexia, pode desenvolver-se hiperamoniémia por suplementação com rações com alto teor proteico e baixo teor de arginina, o que pode ocorrer em casos em que se administrem dietas entéricas humanas ou outras dietas especializadas.

A carência em arginina pode ser uma das causas para o aparecimento de lipidose hepática felina idiopática (LHFI), por alteração do funcionamento do ciclo da ureia, em que carbamoil-fosfato é desviado para a formação de pirimidinas, resultando na formação de ácido orótico. Em ratos, o ácido orótico parece causar LH sem quaisquer outros efeitos tóxicos, efeitos estes que podem surgir por administração de ácido orótico ou aumentando a sua concentração endógena por administração de dietas com baixo teor de arginina. Quantidades adequadas de adenina ou a administração de suplementos contendo adenina previnem ou revertem o aparecimento de LHF em ratos. No entanto, VanSteenhouse *et al* (1999) realizaram um estudo para determinar se a administração de ácido orótico em gatos promoveria o aparecimento de LHF, verificando-se que tal não sucedia, como no caso dos ratos, não havendo inibição da secreção de VLDL dos hepatócitos. Por comparação do rácio ácido orótico/creatinina urinário em gatos com LHF, foi possível determinar que o ácido orótico não contribui para o desenvolvimento de LH em gatos. No entanto, verifica-se uma deficiência de arginina induzida pela síntese de ácido orótico no início do processo patológico. Ainda assim, com a evolução do estado clínico e consequente agravamento da disfunção hepática, a síntese de ácido orótico está comprometida.

A metionina é essencial para as reacções de metilação e entrada do substrato nas vias de transulfuração e aminopropilação, por formação de s-adenosilmetionina (SAME). Este aminoácido e a cisteína funcionam como dadores de grupos tiol (-SH) essenciais para a glutathiona hepática (GSH) e síntese de sulfato. A GSH e os sulfatos desempenham papéis fundamentais nas funções de conjugação e destoxificação do fígado e no resto do corpo. Gatos com LH podem apresentar valores extremamente baixos da concentração de GSH hepática (Center, 2005a).

A carnitina (CN) é necessária para o transporte de ácidos gordos de cadeia longa para a mitocôndria, onde sofrem  $\beta$ -oxidação. Este aminoácido é também importante no

transporte de ésteres de ácidos gordos da mitocôndria para o citosol do hepatócito e deste para o plasma. Apesar de poder ser sintetizada tanto nos rins como no fígado, a síntese de carnitina necessita de diversas vitaminas B, ferro, lisina e SAME, compostos estes que, em gatos com LHF, podem estar reduzidos.

Center (2005) afirma que em caso de disfunção hepática e, simultaneamente, na presença de uma taxa de oxidação de ácidos gordos elevada imposta por mecanismos catabólicos, a carnitina livre disponível pode não ser suficiente para otimizar a utilização de ácidos gordos na beta-oxidação, para a dispersão sistémica de acil-carnitina como energia para outros tecidos ou para a excreção urinária de acil-carnitina (promovendo a excreção hepática e sistémica dos ácidos gordos em excesso).

Comparativamente com outras espécies, os gatos apresentam maior necessidade de diversas vitaminas B, estando predispostos para a sua carência em períodos de inaptência, má digestão ou má assimilação. A carência em cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) contribui para as baixas concentrações de GSH em gatos com LHF.

Durante períodos de anorexia, e consequente diminuição da ingestão de metionina, a cobalamina é fundamental para a síntese deste aminoácido a partir da homocisteína. Assim, um défice de cobalamina pode potenciar as alterações metabólicas que promovem o despoletar da LHF. Quantidades limitadas de metionina interferem com a disponibilidade de SAME o que, subsequentemente, se traduz em alterações nas vias de transmetilação e transulfuração. Estes processos são fundamentais, sobretudo nos gatos, uma vez que são utilizadas grandes quantidades de proteína e há grande fluxo de aminoácidos durante os processos degradativos, que requerem reacções de transmetilação e elevada disponibilidade de cisteína.

SAME é um precursor da cisteína, um aminoácido necessário à beta-oxidação de ácidos gordos de cadeia longa e para formação de glutathiona hepática, que é fundamental para a protecção hepatocelular contra lesões oxidantes, desempenhando também um papel fundamental em outras inúmeras interacções moleculares e bioquímicas que sejam influenciadas pelo estado redox do organismo.

O comprometimento da síntese de GSH tem um impacto polissistémico, uma vez que a maioria deste composto sintetizado no fígado é exportado pela via biliar para a circulação sistémica, de forma a conferir protecção sistémica antioxidante e ser catabolizada em substractos para a síntese de glutathiona em outros tecidos. Para além destes efeitos, diversos aminoácidos são degradados por uma via cobalamina-dependente de propionil-coenzima A a succinil CoA, sendo este último um intermediário fundamental no ciclo de Krebs. O bloqueio desta via origina a formação de ácido metilmalónico, sendo este um marcador de deficiência de cobalamina.

A susceptibilidade felina inerente a lesões oxidativas pode favorecer os mecanismos fisiopatológicos em desenvolvimento na LHF. Em casos de LHF é possível que alterações na síntese de ATP sejam exacerbadas por períodos de jejum prolongados e pelo desenvolvimento do fenómeno de realimentação.

Mecanismos sinérgicos podem esgotar os antioxidantes essenciais na LHF, predispondo gatos inaptentes a lesões oxidativas, favorecidas por uma doença pré-existente (Tabela 1) (Center, 2005a).

Tabela 1 – Doenças associadas com LHF grave em 157 gatos. Universidade de Cornell, 1990-2004 (alguns gatos demonstraram mais do que uma causa subjacente). Adaptado de Center (2005a).

<b>Doenças</b>	<b>N</b>
<b>Outras alterações hepáticas</b>	<b>31</b>
Síndrome colangite/colangiohepatite	27
Oclusão do ducto biliar extrahepático	3
Anomalia vascular portossistémica	1
<b>Pancreatite</b>	<b>17</b>
<b>Doenças gastrointestinais</b>	<b>59</b>
IBD	44
Peritonite	5
Corpo Estranho	2
Estenose/necrose esofágica	2
Estomatite	1
Hérnia diafragmática crónica	1
Sepsis por jejunostomia	1
Abcesso intestinal	1
Constipação/Obstipação	1
Invaginação jejunal crónica	1
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>4</b>
<b>Doenças respiratórias</b>	<b>6</b>
Asma	2
Quilotórax	2
Efusão pleural	1
Hemiplegia laríngea	1
<b>Septicémia</b>	<b>4</b>
<b>Doenças renais</b>	<b>6</b>
Glomerulosclerose/glomerulonefrite	3
Nefrite, insuficiência renal aguda	2
Hidronefrose	1
<b>FLUTD</b>	<b>1</b>
<b>Neoplasia</b>	<b>22</b>
<b>Linfossarcoma</b>	<b>10</b>
Carcinoma pulmonar	3
Carcinoma hepático	1
Adenocarcinoma	5
Pancreático	2
Intestino delgado	1
Carcinomatose	1
Osteocondroma	1
Metastático transicional das células carcinomatosas	1
<b>Cardiovascular</b>	<b>4</b>
Cardiomiopatia hipertrófica	3
Cardiomiopatia restritiva	1
<b>Hipertiroidismo</b>	<b>3</b>
<b>Anemia</b>	<b>5</b>
<b>Doença neurológica</b>	<b>4</b>
<b>Interações sociais em casa: novo animal, pessoa ou animal ameaçador</b>	<b>8</b>
<b>Causas diversas</b>	<b>13</b>
Trauma	2
Esteatite	1
Toxicidade por Metronidazole	1
Hipotiroidismo	1
Dor de dentes	1
Complicações de onicotomia	1
Perda de ninhadas	2
Antibióticos (vómito/anorexia)	2
Tricobezoar	1
Peritonite crónica infecciosa felina	1
Idiopático (sem causa identificada de anorexia)	2



Ibrahim *et al* (2003) comprovaram ainda que existe uma diferença significativa na composição dos triglicéridos e fosfolípidos hepáticos durante períodos de ganho e perda de peso. Em gatos obesos, há uma diminuição marcada de n6 e n3-PUFAs nos triglicéridos hepáticos, enquanto na fracção fosfolipídica se verifica apenas diminuição de n3-PUFAs e aumento de n6-PUFAs. Este estudo permitiu concluir que dietas pobres em n3-PUFAs podem contribuir para o aumento da acumulação lipídica no fígado de gatos obesos, assim como o consumo de 25% das necessidades energéticas de manutenção provoca acumulação de lípidos no fígado mas não provocam alterações clinicamente significativas nos parâmetros de avaliação de função hepática (ALT, AST, concentração de bilirrubina).

#### **4. Apresentação Clínica**

A LHF traduz-se como uma síndrome associada a anorexia, perda de peso, atrofia muscular, icterícia, actividade elevada das enzimas hepáticas e acumulação grave de lípidos no fígado (Biourge *et al*, 1994). Ainda que possa afectar gatos de todas as idades, a LHF manifesta-se mais em gatos de meia-idade ( $\pm 7$  anos) (Center, 2005a) obesos ou anteriormente obesos, ainda que, inicialmente, o excesso de peso não seja evidente, limitando-se a zonas localizadas, como a região abdominal (Cornelius & Jacobs, 1989). Os gatos afectados apresentam condição corporal entre 4 e 5 (numa escala de 1 a 5), inaptência entre 2 a 7 dias (>90%), perda de 25% de peso corporal (hidratação e condição corporal, perda de gordura inicialmente dos depósitos periféricos em vez da cavidade abdominal) e diversos sinais gastrointestinais, tais como anorexia (sendo o sinal primário e, por vezes, o único), vômito (38%), diarreia e obstipação. Estão ainda associados sinais clínicos relacionados com a doença primária, caso se verifique (Center, 2005a). Na ausência de sinais indicadores de existência de doença primária, hipocaliémia grave ou encefalopatia hepática (fraqueza, ptialismo, depressão), os gatos com LHF podem estar alerta e activos, apesar da anorexia e icterícia marcadas (Armstrong & Blanchard, 2009).

Holan (2009) afirma que em caso de não se verificar a presença de uma doença primária como processo responsável pela anorexia e desenvolvimento posterior da LH, é crucial considerar possíveis alterações ambientais ou situações de stress que possam provocar/despoletar o início da LHF.

A icterícia costuma ser bastante evidente em 70% dos casos, verificando-se hepatomegália ligeira não dolorosa à palpação abdominal. Gatos com carências severas de electrólitos (nomeadamente potássio) desenvolvem ventroflexão da cabeça e pescoço e ptialismo sem estimulação por alimento. O ptialismo pode ser sinónimo de



náuseas ou encefalopatia hepática (em menos de 4% dos casos (Armstrong & Blanchard, 2009), apresentando também alterações neurológicas como estupor, coma). Fraqueza grave e decúbito podem ser sinais indicativos de perturbações electrolíticas (potássio, fosfato) ou deficiência em tiamina. Gatos com ventroflexão têm tolerância limitada ao stress, pelo que podem tornar-se dispneicos por fraqueza dos músculos responsáveis pela ventilação, podendo mesmo colapsar durante o exame clínico ou perante situações de stress (Center, 2005a).

Armstrong & Blanchard (2009) referem que alterações na coagulação podem traduzir-se no aparecimento de equimoses, petéquias ou melena.

Todos os sinais físicos ou achados no exame clínico que sejam indicadores de uma doença concomitante podem direccionar essa doença como sendo a causa do aparecimento de LHF, que surge devido a anorexia causada pela doença primária presente. Potencialmente, qualquer doença capaz de provocar anorexia num gato obeso pode provocar LHF secundária.

Daniel, Lucas, Júnior, Monteiro, Ramos, Pires & Sinhorini (2010) descrevem um caso de uma gata com LHF possivelmente secundária a colangiohepatite crónica com síndrome de fragilidade cutânea, uma doença com carácter multifactorial associada a doenças graves.

## **5. Diagnóstico**

O diagnóstico definitivo de LHF só pode ser determinado através de biópsia hepática. No entanto, é necessário compreender os riscos anestésicos a que um animal afectado está sujeito, bem como é fundamental a determinação dos factores de coagulação antes da realização desta intervenção.

O objectivo do diagnóstico da LHF consiste não só em detectar efectivamente a presença da doença, mas também em determinar se existe ou não uma causa subjacente para o aparecimento da mesma. O processo de diagnóstico inicia-se pela realização do perfil laboratorial base (hemograma, bioquímicas e urianálise), perfil de coagulação, diagnóstico imagiológico e, por fim, recolha de amostras hepáticas para análise citológica e/ou histopatológica. Exames complementares de diagnóstico permitem descartar a existência de outras doenças concorrentes (perfil da tiróide, teste para o vírus da leucemia felina/vírus da imunodeficiência felina (FIV/FeLV), imunoreactividade da lipase pancreática felina (fPLI) e radiografias torácicas (Holan, 2009)).

## 5.1. Exames Complementares

Em gatos com LHF primária, a contagem de células sanguíneas encontra-se habitualmente dentro dos valores normais. Podem verificar-se algumas alterações, nomeadamente anemia não regenerativa normocítica normocrômica, linfopenia e leucocitose ligeira. Poiquilocitose e corpos de Heinz também podem estar presentes ou podem surgir durante o tratamento (Armstrong & Blanchard, 2009). As alterações morfológicas dos glóbulos vermelhos têm causa indeterminada, podendo traduzir alterações nos componentes membranares (fosfolípidos, colesterol) (Center, 2006). Segundo um estudo realizado por Center (2005a), identificou-se a presença de anemia na avaliação inicial em 22% dos casos, desenvolvendo-se nos restantes durante o tratamento como resultado de flebotomia para realização de testes complementares.

A formação de corpos de Heinz pode ocorrer rapidamente, conduzindo a anemia sintomática e morte após exposição a fármacos ou agentes anestésicos. Para além disso, os corpos de Heinz podem estar associados a algumas doenças complicadas pela LHF (diabetes mellitus, hipertiroidismo, pancreatite ou outras doenças hepáticas). Verificou-se hemólise associada aos corpos de Heinz, a hipofosfatémia severa ou a perda de sangue durante colocação de tubo para alimentação.

No entanto, as alterações hematológicas não reflectem o prognóstico da doença (Armstrong & Blanchard, 2009).

A fosfatase alcalina (FAS) e a gama glutamiltransferase (GGT) são enzimas que permitem detectar distúrbios hepáticos envolvendo a vesícula biliar. Comparativamente com os cães, a FAS e a GGT felinas têm um aumento menos significativo em caso de doença hepática e não são induzidas por fármacos ou glucocorticóides. No entanto, a avaliação da actividade destas enzimas em gatos com diversas doenças hepáticas pode conduzir a uma interpretação comparativa entre a magnitude do aumento verificado com os valores de referência, permitindo concluir sobre o tipo de doença subjacente (Center, 2006).

Holan (2009) refere que ainda que a concentração de GGT nos rins e pâncreas seja superior à mesma no fígado, este último é responsável pela seu aumento em gatos saudáveis. Doenças inflamatórias envolvendo a vesícula biliar (colangite/colangiohepatite, oclusão biliar extra-hepática, coledocistite) ou o pâncreas (pancreatite) provocam o aumento da concentração de GGT e FAS.

Um estudo realizado por Center (2005a) conclui que em doentes com LHF regista-se um aumento da actividade das enzimas hepáticas (FAS aumentada em mais de 80% dos casos, ALT aumentada em mais de 89% dos casos), valores subnormais de ureia sanguínea (58% dos casos) apesar da desidratação inicial (possivelmente por

alteração do ciclo da ureia) e aumento da bilirrubina total (com valores variáveis em mais de 95% dos casos). Não há qualquer valor de diagnóstico no fraccionamento da bilirrubina nas suas formas conjugada e não-conjugada. Gatos com doenças hepáticas necroinflamatórias subjacentes (colangiohepatite, oclusão biliar, carcinoma do ducto biliar), pancreatite ou adenocarcinoma pancreático apresentam aumento da actividade da GGT, sendo que em 48% dos casos os valores aumentam para o dobro ou mais. Este parâmetro é útil na identificação da doença primária. A concentração de globulinas, colesterol e glucose reflectem processos da doença primária, em alguns casos verifica-se hipoglicémia. Alguns gatos desenvolvem um aumento mais ou menos significativo da actividade da creatinina quinase (CK), podendo reflectir lesão dos tecidos associada a catéteres intravenosos ou colocação de tubos de alimentação, catabolismo, rabdomiólise secundária a depleção electrolítica grave ou decúbito.

De acordo com Biourge *et al* (1994), o aumento da FAS é detectável três semanas antes da hiperbilirrubinémia, enquanto que o aumento da ALT e AST se verifica apenas uma semana antes do aumento da bilirrubina.

Por comparação de gatos com colangite e gatos com LHF, Armstrong & Blanchard (2009) concluíram que os casos de lipidose apresentam concentração de bilirrubina superior, bem como um aumento mais significativo das actividades da ALT e FAS. As alterações da GGT tendem a ser similares às alterações da FAS em outras formas de doenças hepáticas nos gatos enquanto que, em situações de LHF, os valores da actividade da GGT podem registar-se dentro dos valores de referência.

A lesão funcional hepática pode ser identificada devido à presença de hipoglicémia, hipoalbuminémia (indicador de doença hepática crónica em fase terminal, implicando uma perda de massa hepática funcional superior a 80%), hiperamoniémia, valores baixos de ureia sanguínea e alterações de coagulação. Também se pode verificar hiperglobulinémia (frequente em gatos com doença hepática), ainda que o mecanismo não seja conhecido (Chandler & Gaskell, 2004).

As alterações electrolíticas verificam-se em alguns casos e constituem-se como um factor fundamental para a morbilidade e mortalidade do doente. Pode registar-se hipocalémia em 30% dos gatos com LH, hipomagnesiémia em 28% e hipofosfatémia em 17%, podendo estes parâmetros estarem presentes desde início ou manifestarem-se após expansão do volume inicial (fluidoterapia com cristalóides) ou subsequente à síndrome de realimentação (Center, 2005a). Hipocalcémia é incomum, devendo ser considerada a possibilidade de pancreatite necrosante aguda, na qual este parâmetro é indicativo de mau prognóstico. A hipocalcémia deve ser confirmada por medição da concentração de cálcio em plasma ionizado (Armstrong & Blanchard, 2009).

Hipocaliémia e hipofosfatémia graves aumentam o risco de hemólise de eritrócitos (hipofosfatémia), fraqueza muscular, atonia entérica e vômito, ventroflexão da cabeça e pescoço e alterações neurocomportamentais que podem ser confundidas com encefalopatia hepática.

A ventroflexão em gatos com LHF pode dever-se a potássio sérico baixo, baixa concentração de fosfato ou deficiência em tiamina (Center, 2005a).

Armstrong & Blanchard (2009) referem que a hipertrigliceridémia é comum, geralmente associada a hipercolesterolémia. Gatos com LHF podem ser transitoriamente hiperglicémicos, sendo a hiperglicémia prolongada durante um teste de tolerância à glucose. Tanto a insulina sérica como a concentração de glucagon não têm qualquer relação com a LHF. Concentrações séricas de tiroxina são mais baixas em casos de LHF por comparação com gatos saudáveis.

O exame do sedimento urinário em gatos com LHF revela frequentemente lipidúria (glóbulos gordos refractários na urina), podendo observar-se uma fase lipídica flutuante após centrifugação.

Ácidos biliares secundários são formados por deshidroxilação entérica bacteriana a partir de ácidos biliares primários no aparelho digestivo. O fraccionamento de ácidos biliares séricos em gatos com LHF demonstrou uma redução marcada de ácidos biliares secundários consistente com alterações da circulação enterohepática de ácido biliar, como sucede em casos de obstrução dos ductos biliares. Tal facto contradiz a associação de alterações de coagulação vitamina K-responsivas, sugerindo um aumento do risco de má absorção de vitaminas lipossolúveis. Assim sendo, o tratamento oral com vitaminas lipossolúveis pode ser menos eficaz do que o expectável (Center, 2005a).

As concentrações séricas de ácidos biliares pós-prandial e em jejum estão aumentadas em gatos com LHF, apesar de estes parâmetros não serem avaliados em gatos ictericos. Para além disto, o perfil de ácidos biliares está modificado e alguns ácidos biliares são excretados na urina. As concentrações séricas de ácidos biliares melhoram assim que o tratamento é iniciado. A urianálise revela habitualmente bilirrubinúria e lipúria (glóbulos gordos refractários na urina). Cetonúria e modificações da densidade urinária também podem estar presentes (Armstrong & Blanchard, 2009). Segundo um estudo efectuado por Biourge *et al* (1994), períodos de jejum prolongados não estão associados a alterações significativas das concentrações séricas de sódio, cloro e fósforo inorgânico e as alterações das concentrações de potássio e bicarbonato só se manifestaram após duas semanas de jejum.

Também se verificou diminuição da concentração de ureia, podendo esta resultar da diminuição do catabolismo proteico, causada pela ausência de ingestão de proteína e

pela redução do catabolismo proteico endógeno resultante da utilização de lípidos como fonte de energia, por oposição à utilização de glucose.

Neste mesmo estudo verificou-se uma diminuição significativa da concentração de creatinina sérica, podendo esta ser uma consequência da diminuição da massa muscular ou da rehidratação durante o tratamento.

A diminuição da concentração de albumina pode ser explicada pelo comprometimento da função hepática, uma vez que esta proteína é sintetizada pelo fígado, o que se traduz na diminuição das proteínas totais.

Ainda de acordo com este estudo, verificam-se alterações na actividade das enzimas hepáticas após quatro semanas de jejum. Comparativamente com o início da hiperbilirrubinémia, a FAS aumenta consideravelmente três semanas antes do aumento da bilirrubina, enquanto a ALT e a AST aumentam apenas uma semana antes da hiperbilirrubinémia. Duas semanas antes do aumento da bilirrubina, a actividade da FAS encontra-se já acima dos valores de referência. Por comparação de exames histológicos de biópsias hepáticas, as alterações da actividade das enzimas hepáticas e da concentração de bilirrubina são observadas apenas quando a LHF é grave, sugerindo que a integridade do fígado e seu funcionamento estão alterados com a progressão do quadro clínico.

#### **5.1.1. Doseamento da concentração de ácidos biliares**

Center, Herb & Joseph (1995) descrevem que a concentração sérica de ácidos biliares está dependente de uma série de variáveis fisiológicas, tais como a circulação hepatoportal, massa hepática funcional, integridade das vias biliares e absorção intestinal. Uma vez que este parâmetro depende predominantemente da perfusão e funcionamento hepatobiliares, a determinação da concentração sérica de ácidos biliares tem sido utilizada para testar a função hepática em estudos experimentais ou em clínica.

Ainda que a medição sérica da actividade das enzimas hepáticas e determinação da concentração de bilirrubina forneçam alguma informação sobre a existência de distúrbios hepatobiliares em gatos, estas medições não reflectem a integridade funcional do sistema hepatobiliar. Um estudo realizado por Center et al (1995) revelou que a avaliação da concentração sérica de ácidos biliares apresenta maior especificidade na detecção de alterações hepatobiliares do que a medição sérica da actividade enzimática. Este mesmo estudo revela que a determinação em paralelo da concentração de ácidos biliares em jejum e ácidos biliares pós-prandiais é muito útil no diagnóstico de doença hepatobiliar.

No entanto, estudos mais recentes revelam que a determinação da concentração de ácidos biliares não confere qualquer vantagem, uma vez que estes pacientes se encontram hiperbilirrubinémicos e marcadamente ictéricos (Center, 2005a).

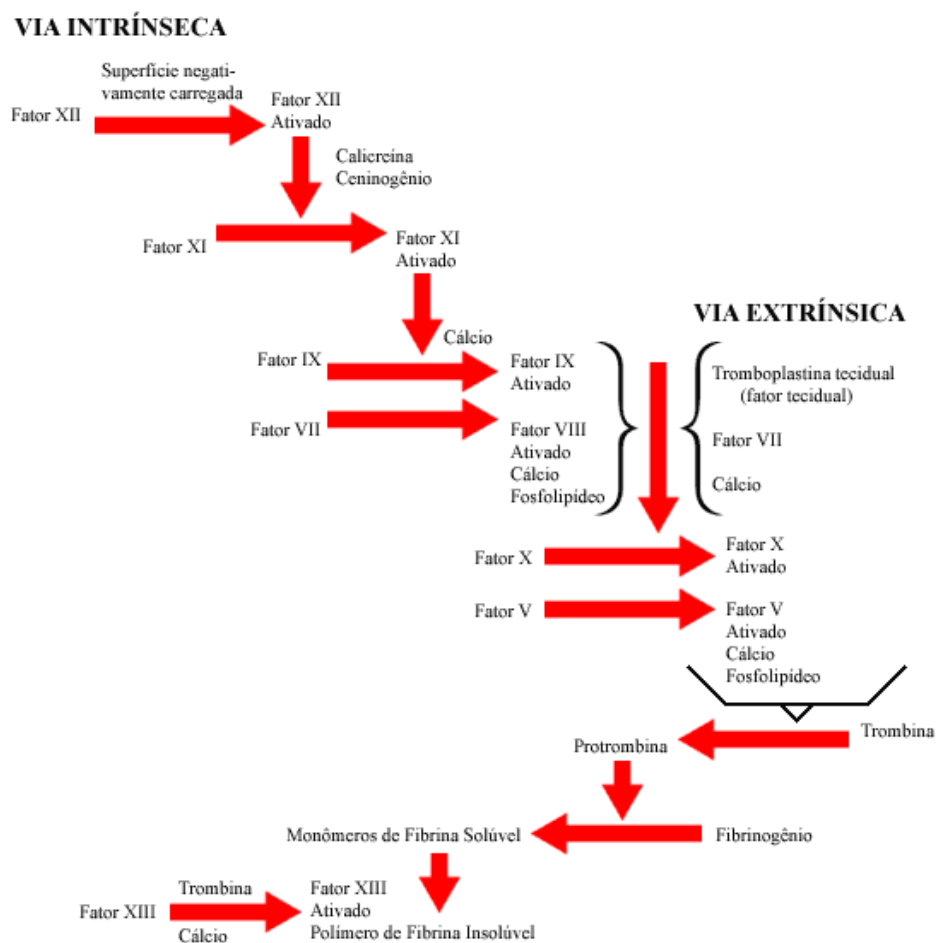
### **5.1.2. Testes de coagulação**

O fígado é um órgão fundamental na regulação da hemostase, uma vez que é sede de síntese, activação, regulação ou eliminação de diversas proteases coagulantes e proteínas anticoagulantes. Ainda que doenças hepatobiliares possam conduzir a alterações hemostáticas clinicamente significativas, é incomum a ocorrência de diátese hemorrágica. Alterações na coagulação manifestam-se habitualmente por pequenas hemorragias ou contusões provocadas por venipunctura ou procedimentos invasivos. Alterações de coagulação em situações de doença hepática podem dever-se a falhas na síntese de pró-coagulante, produção de factores disfuncionais, aumento do consumo de factores de coagulação ou diminuição da produção e aumento da fibrinólise (Center, Warner, Corbett, Randolph & Erb, 2000).

Em gatos com doença hepática, os factores de coagulação podem encontrar-se diminuídos para 25% a 30% do valor normal, pelo que devem estar disponíveis unidades de sangue para transfusão durante o tratamento (Chandler & Gaskell, 2004). A avaliação do estado de coagulação pode ser feito através da determinação do tempo de protrombina (PT), tempo de protrombina parcial activada (APTT), medição da concentração de fibrinogénio plasmático e contagem de plaquetas (Center *et al* (2000)).

Os factores do complexo da protrombina – factores II, VII, IX e X – e as proteínas C e S dependem da disponibilidade e actividade da vitamina K para activação normal. A deficiência de vitamina K prejudica a carboxilação normal destes factores, provocando a acumulação de proteínas percussoras não funcionais. Estes factores não funcionais são encontrados no plasma e traduzem activação ou disponibilidade insuficiente de vitamina K – proteínas induzidas pela ausência ou antagonismo de vitamina K – PIVKAS. A protrombina formada na ausência de vitamina K não é convertida a trombina, ocorrendo a interrupção da cascata de coagulação na via comum (figura 5) (Center, 2006).

Figura 5 - Cascata de coagulação (Cavalcanti, Saleh, Mazzoni & Pacca (2000).



A depleção de vitamina K pode ocorrer secundária a diversas patologias ou como consequência de privação nutricional. Distúrbios hepatobiliares que prejudiquem o fluxo biliar podem diminuir a absorção de vitamina K, potenciando a possibilidade de ocorrência de hemorragias. A deficiência em vitamina K provoca um aumento no tempo de coagulação PIVKA em caso de doença hepatobiliar (Center *et al*, 2000).

A determinação do tempo de coagulação PIVKA (um teste de tempo de protrombina modificado) tem grande sensibilidade para a detecção de factores PIVKA em gatos com doença hepática.

Alterações hemostáticas em caso de doença hepática podem ser confirmadas por identificação do aumento do tempo de PT, APTT ou PIVKA; concentrações subnormais de fibrinogênio ou disfunção de fibrinogênio; aumento da acumulação de dímeros D ou produtos de degradação da fibrina. Em humanos, as alterações hemostáticas desenvolvem-se em aproximadamente 70 a 85% dos casos com doença hepática. No entanto, apenas uma pequena percentagem manifesta alterações



hemorrágicas. Um fenómeno semelhante parece ocorrer nos gatos: apesar de o teste de PIVKA ser aparentemente mais sensível para a detecção de alterações de coagulação, apenas uma pequena percentagem dos gatos afectados manifesta hemorragia clinicamente detectável. Na maioria dos casos, as hemorragias surgem posteriormente a venipunctura ou durante a realização de biopsia hepática. Raramente ocorrem hemorragias espontâneas severas em pacientes com doença hepática, mesmo em estados graves de lesão hepática.

Todos os gatos com doença hepática severa devem ser suspeitos de poderem sofrer de complicações hemorrágicas, mesmo quando os perfis de coagulação se encontram dentro do esperado. O balanço ténue do sistema de coagulação em situações de doença hepática pode ser alterado por procedimentos que iniciem pequenas hemorragias, que podem evoluir para perdas sanguíneas severas. Nestes casos, a administração de sangue com citrato como anticoagulante pode induzir hipocalcémia, que aumentam a possibilidade de ocorrência de novas hemorragias (o cálcio ionizado é necessário para a activação do factor de coagulação), sendo esta situação revertida pela administração de cloreto de cálcio ou gluconato de cálcio. A redução do metabolismo do citrato resultante das lesões hepáticas existentes provoca esta complicação iatrogénica (Center, 2006).

Center *et al* (2000) referem que a manutenção da concentração de vitamina K é facilmente comprometida em gatos que apresentem condições que promovam alteração da síntese, disponibilidade, absorção ou activação da vitamina K.

Em gatos com LHF deve ser administrado um tratamento com vitamina K<sub>1</sub> (0,5 a 1,5 mg/Kg SC ou IM) assim que a doença for considerada, antes de colheita sanguínea em grandes vasos (veia jugular), colocação de cateter endovenoso, colocação de tubo de alimentação por esofagostomia ou gastrotomia, cistocentese e biopsia hepática (Center, 2006).

### **5.1.3. Teste de Tolerância à amónia**

Este teste baseia-se na determinação da concentração sanguínea de amónia 30 minutos antes e depois da administração de cloreto de amónia (Biourge *et al*, 1994).

Segundo Center (2006), o fígado desempenha um papel fundamental no metabolismo do nitrogénio e destoxificação da amónia. Uma doença hepática severa pode alterar a homeostase sistémica de NH<sub>3</sub> por diminuição da síntese de ureia no fígado. Alterações relacionadas com shunts porto-sistémicos também podem interferir com a destoxificação de NH<sub>3</sub>. Qualquer tipo de alteração hepática pode conduzir a hiperamoniémia, especialmente durante intervalos pós-prandiais.



A remoção e destoxificação hepáticas de amónia a ureia é realizada através do ciclo da ureia e, em menor proporção, por metabolização a glutamina no tecido muscular. A restrição em substratos no ciclo da ureia pode interferir com o funcionamento deste ciclo. No caso particular dos gatos, verifica-se uma predisposição para a restrição de substratos, nomeadamente de arginina, que se constitui como um aminoácido essencial. Assim, em casos de jejum prolongado, qualquer gato (saudável ou não), desenvolve algum grau de intolerância à amónia (devido à carência em arginina), pelo que este teste não se demonstra adequado para determinar insuficiência hepática (Center, 2006; Center, 2005a).

De acordo com Biourge *et al* (1994), os gatos não têm capacidade para modular a actividade das enzimas do ciclo da ureia ou de sintetizar substratos; em consequência, estes substratos são consumidos rapidamente após a ingestão de alimento, tal como sucede com a arginina. Se for administrada uma grande quantidade de nitrogénio, sob a forma de amónia ou aminoácidos, após a depleção destes substratos, os gatos vão desenvolver hiperamoniémia. Tal como Center (2005a) afirmou, os dados pouco fiáveis obtidos na medição dos valores de amónia e a inconsistência na condução e interpretação do exame, fazem do teste de tolerância à amónia uma prova pouco útil na determinação de insuficiência hepática. Para além disto, os gatos anorécticos têm grande probabilidade de se tornarem hiperamoniémicos, pelo que a realização deste teste é contra-indicada, revelando que a hiperamoniémia não é um indicador de disfunção hepática.

#### **5.1.4. Medição de vitamina B<sub>12</sub>**

Segundo Center (2005a), gatos mal-nutridos secundariamente a doenças infiltrativa ou inflamatória intestinais correm o risco de sofrerem de deficiência de cobalamina (vitamina B<sub>12</sub>). Armstrong & Blanchard (2009) afirmam que 40% dos gatos com lipidose hepática apresentam valores subnormais de cobalamina e que a carência nesta vitamina pode provocar sinais neuromusculares, tais como ventroflexão do pescoço, anisocoria, dilatação pupilar, sinais vestibulares e défices de reacções posturais.

Uma vez que a deficiência em cobalamina predispõe que gatos doentes e anorécticos desenvolvam alterações metabólicas associadas com LHF, podendo ser mesmo o causador da anorexia, Center (2005a) afirma que, em casos de suspeita de doença intestinal ou pancreática, devem efectuar-se medições da concentração de cobalamina sanguínea. É importante recolher amostras de sangue para doseamento da concentração de cobalamina antes de se proceder ao tratamento da LHF, uma vez

que a necessidade de terapia parenteral a longo prazo só pode ser obtida através de medições plasmáticas sequenciais. Ainda que a determinação da vitamina B<sub>12</sub> por medição da concentração plasmática de cobalamina seja menos sensível e específica para detectar a necessidade metabólica de cobalamina do que a medição de ácido metilmalónico na urina ou sangue, existem uma série de exames específicos para a detecção de cobalamina.

Sendo que o fígado armazena a maior parte da cobalamina corporal, a LHF pode induzir um grande risco de deficiência sintomática de cobalamina. No entanto, a confirmação desta deficiência pode ser problemática, considerando que os seres humanos com doença hepática grave apresentam concentrações sanguíneas e hepáticas discordantes (por exemplo, os níveis plasmáticos elevados, os níveis de tecido baixo). Assim, a interpretação, de concentrações plasmáticas de cobalamina no contexto de LHF pode não ser confiável; a concentração plasmática normal de cobalamina não deve excluir a presença de um estado metabólico de deficiência.

De acordo com Center (2005a), não há ainda concordância quanto à forma de cobalamina a administrar, baseando-se a terapêutica usual na administração de cianocobalamina. Antes da utilização metabólica, a molécula de cianeto deve ser removida e eliminada. Este processo de destoxificação envolve conjugação da glutatona hepática e pode ser comprometido pela baixa concentração de GSH em pacientes com LHF. Assim, apesar de terapia apropriada, pode ainda persistir um estado de deficiência de cobalamina.

O exame utilizado em veterinária para detecção de cobalamina – quimioluminescência – não tem capacidade para diferenciar entre cianocobalamina e as formas adenosil- e metilcobalamina da vitamina B<sub>12</sub>. Assim, valores de vitamina normais ou mesmo elevados são encontrados em animais suplementados que podem ser incapazes de obter um benefício metabólico imediato. Para se proteger contra este cenário, gatos com LHF que recebem cobalamina também devem ser tratados com um  $\alpha$ -tocoferol e um antioxidante. Provas experimentais sugerem que a administração de  $\alpha$ -tocoferol pode aumentar a formação de cobalamina activa a partir de cobalamina sintética administrada terapeuticamente.

#### **5.1.5. TLI (trypsin-like imunoreactivity)**

De acordo com Bruner, Steiner, Wiliama, Alstine & Blevins (1997), este exame caracteriza-se como uma medição da imunoreactividade do tripsinogénico e tripsina no soro. Em Medicina Veterinária, o TLI é utilizado em cães suspeitos de insuficiência

pancreática exócrina, na qual a atrofia acinar pancreática promove uma diminuição da quantidade de tripsinogénio libertado para a corrente sanguínea. No entanto, estudos em humanos comprovaram que qualquer doença que promova a activação de enzimas digestivas (como na pancreatite), resultarão no aumento de TLI sérico.

Center (2005a) relata que este exame deve ser efectuado não para diagnóstico de LHF, mas como método de diagnóstico de possível pancreatite como doença primária. A incapacidade deste exame correlacionar achados histológicos com um diagnóstico definitivo de pancreatite, associado ao facto de os resultados obtidos de TLI<sub>f</sub> (TLI felino) muitas vezes não coincidirem com os resultados de biópsias, revelam a necessidade de uma avaliação e interpretação cuidada dos resultados obtidos. Para conclusões mais exactas, o TLI<sub>f</sub> deve ser executado paralelamente com outros exames complementares, tais como ecografia abdominal e outras provas hematológicas indicadoras de doença pancreática.

## **6. Exames Imagiológicos**

A realização de radiografia abdominal permite determinar o tamanho do fígado. Em casos de LHF, verifica-se aumento do órgão – hepatomegália -, podendo ainda este exame imagiológico auxiliar na determinação da existência de uma possível doença primária (Center, 2005; Chandler & Gaskell, 2004; Armstrong & Blanchard, 2009). Este aumento hepático pode ser encontrado em casos crónicos, podendo não ser aparente em estádios iniciais da doença (Armstrong & Blanchard, 2009).

A radiografia do abdómen cranial pode fornecer dados relativos à forma, posição, opacidade e margens do fígado. A hepatomegália difusa pode ser detectada pelo arredondamento dos bordos hepáticos, aumento da sombra do fígado para além do arco costal e deslocação do eixo do estômago (Webster, 2010).

De acordo com Chandler & Gaskell (2004) e Webster (2010), a ecografia abdominal fornece mais informação acerca do parênquima hepático, podendo avaliar-se alterações focais ou difusas na ecogenecidade do parênquima, vasculatura, ductos biliares e vesícula biliar.

O fígado normal apresenta uma ecogenecidade homogénea, sendo hipoecóica em relação ao baço e hiperecóica em relação ao córtex renal. Apresenta arestas aguçadas e contém numerosas estruturas circulares e tubulares anecóicas de dimensões variáveis que representam as veias hepáticas e porta. As paredes das veias porta são hiperecóicas, facilitando a sua identificação. O uso de Doppler facilita a identificação dos vasos hepáticos.

Durante uma doença hepatobiliar, podem verificar-se alterações na dimensão do fígado, vascularização e ecogenecidade. No entanto, apenas algumas doenças apresentam manifestam alterações ecográficas, pelo que a ausência de alterações à ecografia não permite descartar a existência de doença hepatobiliar (Webster, 2010).

Yeager & Mohammed (1992) realizaram um estudo retrospectivo relacionado com a eficácia da ultrasonografia na detecção de LHF em gatos, usando os seguintes critérios de avaliação: hiperecogenecidade do fígado, por comparação com a gordura falciforme; fígado isoecóico ou hiperecóico relativamente à gordura omental; fraca visualização dos bordos dos vasos sanguíneos intra-hepáticos; diminuição da visualização hepática, sendo observado com ecos diminuídos na porção adjacente ao diafragma. Os resultados positivos para estes critérios seriam indicadores de LHF. Este estudo permitiu concluir que, sendo a ecografia um método imagiológico não invasivo de rápida execução, se revela como uma técnica de diagnóstico de doença hepática bastante eficaz, sobretudo em casos em que não seja possível a execução de biópsia hepática.

Segundo Newell, Selcer, Girard, Roberts, Thompson & Harrison (1998), os achados ecográficos indicativos de LHF consistem em aumento difuso da ecogenecidade hepática, por comparação com a gordura no ligamento falciforme e diminuição da visibilidade dos vasos porta.

Para além de auxiliar no diagnóstico de LHF, a realização de ecografia abdominal permite excluir ou confirmar a existência de outras afecções que possam constituir-se como causa primária do aparecimento da LHF. No entanto, em casos de colangite/colangiohepatite, a hiperecogenecidade causada pela acumulação de triglicéridos nos hepatócitos pode mascarar alterações parenquimatosas, nos vasos porta ou árvore biliar.

Center (2005a) descreve que a acumulação de lípidos nos túbulos renais pode dificultar a comparação da ecogenecidade entre o fígado e o rim. Gatos com LHF sem associação a outra doença primária não desenvolvem lesões na vesícula biliar, ducto biliar comum ou outras estruturas biliares. Deve ser feita sempre a avaliação do pâncreas, procurando sinais de inflamação ou neoplasia. Doença pancreática pode ser evidenciada pela alteração da ecogenecidade do órgão (alterações hipoecóicas focais ou generalizadas), presença de massas, aumento da dimensão do pâncreas, proeminência ou dilatação do ducto, gordura peripancreática hiperecóica ou efusão peripancreática hipoecóica. Ainda que estes sinais sejam indicadores da presença de pancreatite, não podem assumir-se como diagnóstico definitivo da doença, uma vez que podem existir gatos com sinais clínicos de pancreatite sem lesões identificáveis ao exame ecográfico.

A realização de tomografia axial computadorizada (TAC), de acordo com Nakamura, Momoi & Iwasaki (2005) é um método não invasivo eficaz na detecção de acumulação lipídica no fígado e diagnóstico de LHF, sendo que em gatos que padeçam de LHF o coeficiente de Hounsfield será inferior ao de gatos saudáveis, factor explicado pela radiolucência da gordura. Ainda assim, este método é pouco utilizado na prática clínica devido aos custos elevados.

## **7. Biópsia e Citologia**

De acordo com Center (2005a), gatos com LHF grave estão em crise metabólica e apresentam riscos anestésicos e cirúrgicos consideráveis, pelo que a biópsia hepática ou recolha de outras amostras cirúrgicas é inapropriada até o paciente se encontrar estabilizado. Center recomenda a realização de punção aspirativa por agulha fina (PAAF) ecoguiada em alternativa à biópsia hepática para confirmação da vacuolização hepatocelular de triglicéridos característica desta síndrome. A biópsia hepática é recomendada quando o tratamento apropriado não resolve ou melhora os marcadores clinicopatológicos de doença hepática em dez dias de tratamento.

Holan (2009) refere que a biópsia hepática é o único método de diagnóstico efectivo de LHF, permitindo ainda a avaliação da arquitectura lobular do fígado e identificação de condições inflamatórias concomitantes, tais como colangite ou colangiohepatite, o que não é possível através da realização de PAAF ecoguiada. No entanto, a realização de biópsia hepática requer a avaliação da condição do paciente e a técnica a utilizar. Antes da intervenção, devem ser corrigidas alterações metabólicas ou de coagulação que possam pôr em risco a recolha da amostra.

Holan (2009) recomenda a realização desta técnica em casos de aumento persistente da actividade sérica das enzimas hepáticas, aumento sérico dos ácidos biliares, massas hepáticas focais ou difusas ou alterações ecográficas ou em situações que seja necessário confirmar a resposta à terapêutica.

Center (2005a) afirma que só devem ser recolhidos aspirados hepáticos após terapia com vitamina K<sub>1</sub>, depois de um intervalo adequado. No hospital do autor, os aspirados não são recolhidos durante o exame ecográfico inicial do paciente. A recolha de material por aspiração é efectuada sem analgesia sistémica ou sedação em pacientes moribundos, sendo apenas aplicada anestesia local. Analgesia sistémica, sedação ou anestesia são aplicadas em casos de animais agressivos ou nos quais não é possível executar a intervenção apenas com anestesia local.

Ainda que a realização do PIVKA seja mais sensível na determinação de alterações de coagulação do que a determinação do tempo de protrombina (PT) e tempo de

tromboplastina parcial activada (APTT), um estudo piloto revelou que os tempos de hemorragia hepáticos não são concordantes com os determinados pelo PIVKA. Assim, os índices de coagulação do sangue periférico são falíveis no que diz respeito ao risco de hemorragia após a realização de biópsia hepática. Na maioria dos casos de hemorragia significativa, esta é causada por erros técnicos, tal como lesão de um grande vaso, não estando em causa lesões causadas pela agulha durante o procedimento (Richter, 2010).

Pelo menos 80% dos hepatócitos têm de apresentar vacuolização citosólica com vacúolos gordos para se garantir o diagnóstico de LHF. Uma vez que gatos doentes têm predisposição para acumular vacúolos com triglicéridos nos seus hepatócitos, é importante determinar o número de células afectadas. Devem ser recolhidos diversos aspirados de variadas locais do órgão. É necessário identificar hepatócitos nas amostras recolhidas, uma vez que a recolha de gordura falciforme ou subcutânea pode ser erroneamente considerada como uma amostra de gordura acumulada no fígado. Em gatos com alguma doença hepática necroinflamatória primária ou linfoma pode ser identificada uma população de células inflamatórias reactivas ou anormais. O diagnóstico definitivo destas condições requer a realização de biópsia hepática (Center, 2005a).

A punção aspirativa por agulha fina (PAAF) consiste na obtenção de uma pequena porção de tecido hepático para análise citológica, sendo habitualmente realizada com o auxílio de uma sonda ecográfica. Este método consiste na introdução de uma agulha no tecido hepático de forma rápida, promovendo a recolha de uma amostra pequena por torção da agulha quando esta é inserida no fígado. São realizadas entre três a cinco tentativas de recolha de tecido, de forma a aumentar a dimensão da amostra. Os locais a incidir devem ser escolhidos em função das lesões apresentadas, da localização e do risco de lesão de estruturas adjacentes, tais como a vesícula biliar ou grandes vasos.

Este método é relativamente rápido, de baixo custo e permite a recolha de amostras de tecido hepático com baixo risco de hemorragia. A grande desvantagem desta técnica baseia-se no tamanho da amostra recolhida, uma vez que esta pode limitar o número de células disponíveis para obter um diagnóstico preciso e a hemodiluição impede que se determine se as células inflamatórias se encontram presentes no fígado ou no sangue periférico.

Numa amostra de 34 casos, verifica-se uma correlação correcta entre estes exames em 35% dos casos, correlação parcial em 35% e ausência de correlação em 30%. Os resultados discordantes entre a PAAF e a biópsia hepática ocorreram em casos de alteração vacuolar, lipidose, colestase, inflamação e neoplasia. Num outro estudo de

97 casos, verificou-se concordância entre os resultados obtidos em 51% dos casos; 27% dos casos de inflamação eram concordantes, 33% em casos de neoplasia e 64% em casos de hepatopatia vacuolar. Ainda que a hepatopatia vacuolar seja o diagnóstico para o qual estes exames são mais sensíveis, é também para este diagnóstico que ocorreram mais diagnósticos discordantes. Um terceiro estudo revela que a concordância entre os resultados obtidos na citologia e na biópsia hepática é maior em casos de lipidose, linfoma e carcinoma, enquanto que os resultados mais dispares ocorrem em situações inflamatórias ou fibrose (Richter, 2010).

Richter (2010) conclui que a realização de PAAF, atendendo às suas claras limitações, deve ser feita como método de diagnóstico auxiliar, em conjunto com outras técnicas ou por comparação com achados clínicos, não substituindo a realização de exame histológico. A realização de biópsia requer sedação mínima, tem um custo baixo a moderado e permite a obtenção de amostras adequadas para o exame histológico. Ainda assim, as desvantagens deste método baseiam-se no risco de ocorrência de hemorragias, necessidade de sedação ou anestesia de alguns pacientes, dificuldade de observação ecográfica quando o fígado tem dimensões reduzidas (aquando da realização de biópsia ecoguiada), dificuldade de obtenção de amostras de tecido de órgãos fibrosados e obtenção de amostras que não sejam representativas da doença existente.

Como alternativa a estes dois exames complementares, podem realizar-se biópsia laparoscópica ou biópsia cirúrgica (por exérese de parte do órgão), mas estes métodos são mais invasivos, permitindo no entanto a observação de estruturas adjacentes.

De acordo com Center *et al* (1993), por comparação com os hepatócitos de gatos saudáveis, os hepatócitos de gatos com lipidose possuem os organelos deslocados para a periferia das células, onde se podia observar escassamente o citosol. As inclusões lipídicas são variáveis em tamanho, sendo que alguns gatos afectados podem apresentar poucos vacúolos de grandes dimensões em cada célula, enquanto que outros apresentam vacúolos mais numerosos e de dimensões mais reduzidas. Em gatos doentes, verifica-se escassez de retículo endoplasmático liso (REL) e rugoso (RER), sendo difícil a observação de complexos de Golgi.

Um estudo realizado por Biourge *et al* (1994), com o objectivo de induzir LHF em gatos saudáveis concluiu que o período de jejum a que os gatos foram sujeitos provocou a acumulação de lípidos nos hepatócitos, que aumentaram em quantidade e severidade com o aumento da duração do jejum. Os vacúolos de glicogénio diminuíram em número à medida que se verificou um aumento do número de vacúolos lipídicos. Após duas semanas de jejum, a totalidade dos lípidos encontrava-se dentro dos hepatócitos;



ao fim de quatro semanas de jejum os hepatócitos continham um aumento do número de pequenas gotículas lipídicas. A lipidose associou-se a pleomorfismo e aumento da densidade das mitocôndrias. A acumulação lipídica associou-se à diminuição do número de peroxissomas. Após quatro semanas de jejum os hepatócitos continham um aumento do número de gotículas lipídicas. Ainda que estas gotículas parecessem ligadas à membrana, os limites membranares nem sempre puderam ser definidos. Após seis semanas de jejum toda a célula foi substituída por lípidos, observando-se entre um a três peroxissomas/célula.

A Tabela 2 retrata os resultados obtidos na avaliação das características ultraestruturais do tecido hepático de 17 gatos, realizado por Center *et al* (1993).

Tabela 2 – Resultados da avaliação subjectiva de características ultraestruturais no tecido hepático de 5 gatos saudáveis, 8 gatos com LHF e 4 gatos com obstrução biliar extrahepática. Adaptado de Center *et al* (1993b).

Organelo	Gatos saudáveis	Lipidose hepática	Obstrução do ducto biliar
Glicogénio			
Quantidade	++	+	++
REL			
Quantidade	++	+	+++
RER			
Quantidade	++	+	+++
Peroxissomas			
Quantidade	++	+	+++
Placas marginais e nucleótidos	++	Raros	+++
Mitocôndrias			
Quantidade	++	+	+++
Conformação anormal	-	+++	+++
Megamitocôndrias	-	++	Raros
Tight junctions			
Quantidade	++	Raros	++
Lisossomas			
Quantidade	++	+	+++
Complexos de Golgi			
Quantidade	++	+	++
Inclusões lipídicas			
Quantidade	+	++++	++



## 8. Tratamento

O tratamento da LHF (tabela 3) baseia-se no fornecimento de um suporte nutricional adequado, que permita a reversão do estado catabólico existente, associado à administração adequada de fluidoterapia e resolução de complicações clínicas, tais como vômito, encefalopatia hepática ou alterações de coagulação (Holan, 2009).

Tabela 3 – Tratamento da LHF. Adaptado de Webster (2010)

1. Fornecimento 40 a 60 Kcal/Kg peso vivo/dia de dieta equilibrada: restrição proteica é contra-indicada, com excepção dos casos com sinais de encefalopatia hepática.
2. Correção da desidratação e manutenção da hidratação utilizando fluidos sem lactato ou glucose.
3. Suplementação com vitamina K<sub>1</sub> (0,5 a 1,0 mg/Kg/dia SC em três tratamentos com intervalo de 12 horas).
4. Colocação de tubo de alimentação de calibre elevado assim que possível.
5. Correção da hipocalémia.
6. Correção da hipofosfatémia.
7. Suplementação com 250- 500 mg de L-carnitina/dia.
8. Suplementação com vitaminas hidrossolúveis.
9. Suplementação com 250-500 mg de taurina/dia.
10. Suplementação com vitamina E (10 UI/Kg/dia PO), N-acetilcisteína em intervenções críticas, S-adenosil-L-metionina (20-40 mg/Kg/dia pelo tubo de alimentação).

De acordo com Armstrong & Blanchard (2009), o sucesso na recuperação de gatos com LHF requer a correção e monitorização cuidada de alterações de fluidos e electrólitos (especialmente hipocalémia e hipofosfatémia), mas a chave desta terapia reside num correcto suporte nutricional, que satisfaça as necessidades proteicas e calóricas do paciente.

O prognóstico desta doença está directamente relacionado com a capacidade do clínico responder com uma abordagem agressiva às necessidades do animal, estabelecendo uma via de administração entérica que possibilite colmatar as suas necessidades energéticas e nutricionais (Biourge, 2005).

O tratamento pode demorar semanas a meses de alimentação assistida e suporte metabólico, associado ao tratamento da doença primária, caso exista (Webster, 2010).

## 8.1. Terapia hidroelectrolítica

Os fluidos cristalóides poli-iónicos são utilizados para corrigir a desidratação e promover a manutenção das necessidades do paciente, compensando as perdas resultantes do vômito (Center, 2005a).

Na grande maioria dos casos, a administração de fluidos deve ser endovenosa, e, de acordo com Holan (2009), a administração subcutânea pode ser ponderada em situações em que os donos se opõem aos custos do internamento do paciente, sendo possível a administração de fluidos por via subcutânea em casa, após correcta instrução dos donos. No entanto, este método não é aconselhado em gatos muito debilitados ou com vômito ou diarreia persistentes.

As alterações electrolíticas são uma importante causa de morbilidade e mortalidade do doente. Hipocaliémia, hipofosfatémia e hipomagnesiémia estão presentes em 30%, 17% e 28% dos casos, respectivamente (Center, 2005b).

Em pacientes com LHF grave podem verificar-se alterações no metabolismo do lactato. A suplementação de fluidos com dextrose também é contra-indicada por Center (2005a) e Holan (2009), provocando a desregulação da adaptação à oxidação de ácidos gordos, aumento da acumulação de triglicéridos no fígado, agravamento da intolerância à glucose pré-existente e pode induzir diurese osmótica, piorando a depleção electrolítica pré-existente, especialmente de potássio.

Armstrong & Blanchard (2009) referem a contra-indicação de fluidos com dextrose, mas defendem que a alteração do metabolismo do lactato será menos preocupante, pelo que a administração de uma solução poli-iónica cristalóide é adequada (com os suplementos adequados), mas o Lactato de Ringer é comumente utilizado com sucesso.

A hipocalémia é a desordem electrolítica mais comum em gatos com LHF e é consideravelmente associada à incapacidade de sobrevivência do paciente. Letargia, fraqueza muscular, ventroflexão do pescoço, estase intestinal, depressão do miocárdio e incapacidade de concentração de urina podem desenvolver-se quando os valores de potássio são iguais ou inferiores a 2.5 mEq/L (Holan, 2009; Center, 2005a). Deve ser adicionado suplemento de cloreto de potássio aos fluidos administrados, sendo que a quantidade de potássio adicionada varia de acordo com os valores séricos iniciais e a taxa de administração de fluidos endovenosos. No entanto, a taxa de administração de KCl nunca deve exceder 0,5 mEq/Kg/hora. Os níveis séricos de potássio devem ser monitorizados duas vezes por dia no início do tratamento e pelo menos até ao início da re-alimentação voluntária, garantindo a suplementação adequada durante este período. Os níveis de potássio podem piorar como consequência da alimentação,

podendo ser necessária uma suplementação mais agressiva. Hipocaliémia persistente após suplementação adequada pode resultar de hipomagnesiémia concorrente. Nestes casos, a hipocaliémia não será resolvida sem se reverter a hipomagnesiémia (Holan, 2009).

A hipomagnesiémia também pode estar associada com colangiohepatite, sépsis, IBD (inflammatory bowel disease), linfoma entérico ou multicêntrico ou pancreatite aguda. Ainda que os mecanismos responsáveis pela hipomagnesiémia não sejam completamente conhecidos, são provavelmente multifactoriais, relacionando-se com trocas entre células de magnésio com glucose. Esta carência pode provocar fraqueza muscular, alterações na contractilidade do diafragma, agravamento de cardiomiopatia pré-existente (fraqueza muscular associada com aumento da susceptibilidade a arritmias) e alterações neurológicas relacionadas com encefalopatia hepática.

O magnésio é um importante co-factor enzimático, podendo valores séricos baixos causar fraqueza muscular, à semelhança da hipocaliémia. A suplementação é feita por via endovenosa com sulfato ou cloreto de magnésio. Estas soluções estão disponíveis a 50%, devendo ser administradas como soluções a 20% em 5% de dextrose em água. Inicialmente administram-se 0,75 a 1 mEq/Kg/dia em infusão contínua durante o primeiro dia, devendo diminuir-se a dose para 3 a 0,5 mEq/Kg/dia durante dois a cinco dias, uma vez que a restituição das reservas de magnésio é muito lenta. Os pacientes devem ser monitorizados diariamente e, em caso de overdose (que provoca hipocalcémia, hipotensão, bloqueio da condução eléctrica cardíaca e fraqueza dos músculos respiratórios), deve administra-se gluconato de cálcio IV em bolus de 50 mg, seguidos de 10mg/Kg/hora em infusão contínua (Holan, 2009; Center, 2005a). Ainda que em casos de gatos com arritmias ventriculares graves possam ser administradas doses superiores (0,15 a 0,3 mEq/Kg (100mg/Kg) a cada 5-15 minutos), tal não foi necessário em pacientes com LHF.

Uma vez que a hipocaliémia grave pode promover a absorção de  $\text{HCO}_3^-$  no túbulo contornado proximal, esta pode aumentar a persistência de alcalose metabólica que pode ser associada ao vômito. A alcalose metabólica deve ser evitada pois pode provocar o aumento da produção e reabsorção renal de amónia e aumenta a sua difusão para o sistema nervoso central. A administração continuada de um fluido alcalinizante num paciente com alcalose metabólica prolonga o desequilíbrio de potássio por aumento das perdas a nível renal.

A hipofosfatémia pode existir inicialmente ou desenvolver-se durante o processo de re-alimentação. O fósforo é necessário ao metabolismo celular como componente da membrana celular, ácidos nucleicos e nucleoproteínas. Está também envolvido na glicólise e é um componente-chave de sistemas enzimáticos vitais envolvendo ATP,

2,3-difosfoglicerato e CK (creatinina quinase). Assim sendo, a sua deficiência pode originar inúmeras disfunções orgânicas que traduzem a alteração das vias de energia celular e diminuição da disponibilidade de oxigénio. A diminuição de ATP nos glóbulos vermelhos pode conduzir a fragilidade das membranas celulares, disfunção e hemólise. De acordo com Center (2005a), verificaram-se casos de LHF com alterações da função dos músculos esqueléticos, traduzidas por fraqueza, miopatia, e rabdomiólise. A hipofosfatémia pode também induzir fraqueza, vômito, atonia gástrica, hemólise, tendência para a hemorragia por alterações da coagulação e alterações neuro-comportamentais. Em casos de LHF grave, deve administrar-se uma dose inicial de fosfato de potássio entre 0,01 a 0,03 mmol/Kg/hora, uma vez que é bastante comum a indução de hipofosfatémia. Deve ter-se em atenção a administração em excesso de potássio, devendo reduzir-se a dose de cloreto de potássio administrada para a correcção da hipocalémia (Center, 2005a).

## **8.2. Suplementação Nutricional**

O factor mais importante no tratamento e recuperação de gatos com LHF baseia-se na administração de fluidos e calorias adequados ao paciente até este começar a comer e beber voluntariamente. As necessidades diárias em fluidos e calorias variam de acordo com os autores: Cornelius & Jacobs (1989) recomendam entre 50 a 60 mL/Kg de fluidos e ingestão diária de calorias entre 80 a 100 Kcal/Kg; Armstrong & Blanchard (2009) defendem que, ainda que as necessidades exactas de um gato com LHF tenham sido determinadas, recomenda-se a administração de energia metabolizável a uma taxa de 60 a 80 Kcal/Kg do peso ideal; Center (2005a) refere a importância de uma dieta equilibrada e completa no tratamento da LHF, por oposição a uma dieta pré-existente, na qual podem faltar alguns nutrientes essenciais. Algumas dietas entéricas líquidas para humanos têm carência de taurina para gatos e podem conter arginina ou citrulina em quantidades insuficientes para manter o funcionamento do ciclo da ureia felino. Caso se utilizem estas dietas, recomenda-se a suplementação com taurina a uma taxa de 250 mg/dia e arginina a uma taxa de 250 mg/100kcal; Webster (2010) sugere a administração de 40 a 60 Kcal/Kg pesos vivo/dia de dieta equilibrada.

Segundo Center (2005a), a administração de dieta líquida em infusão contínua contendo 34% de proteína e 45% de calorias provenientes de gordura demonstrou-se eficaz no tratamento de LHF, sendo útil nos primeiros dias de tratamento com sonda naso-esofágica.

Armstrong & Blanchard (2009) afirmam que a dieta escolhida deve ser rica em proteínas (30-40% de energia), moderada em lípidos (cerca de 50% da energia) e

relativamente pobre em carboidratos (cerca de 20%, preferencialmente como glucose, que é uma boa fonte de energia para os enterócitos).

A quantidade de comida ingerida deve fornecer energia e proteínas adequadas para evitar o catabolismo.

Deve fornecer-se a maior quantidade de proteína que o paciente pode tolerar. A restrição em proteína só é considerada em caso de encefalopatia hepática ou quando se detecte cristais de urato de amônia na urina.

Armstrong & Blanchard (2009) descrevem que as primeiras dietas administradas a pacientes com LHF eram específicas para humanos, sendo relativamente pobres em proteínas e lípidos e ricas em carboidratos, particularmente glucose.

Cornelius & Jacobs (1989) afirmam que a administração de calorias insuficientes, especialmente carboidratos, e infusão de glucose podem piorar a LHF. As recomendações para a alimentação variam, sendo que caso se verifiquem sinais de encefalopatia hepática, deve fornecer-se uma dieta com restrição de proteína por oposição a uma dieta com quantidades moderadas de gordura e proteína, que parecem ser bem assimiladas.

Ainda que a abordagem terapêutica possa diferir, é de consenso geral que a alimentação seja feita por via entérica por oposição a alimentação oral forçada, durante o qual pode ocorrer o fenómeno de aversão à comida, que poderá comprometer o estado clínico do paciente.

Os gatos têm necessidade de uma constante fonte de proteína e aminoácidos, uma vez que, ao contrário dos cães, não possuem capacidade de regulação do mecanismo de conversão de proteínas a energia durante períodos de menor disponibilidade proteica. Assim, são necessários períodos muito curtos (um ou dois dias) para ocorrer perda de massa muscular, proteínas e gordura.

Em situações de stress (por causas idiopáticas ou doença pré-existente), a não ingestão de alimento resulta em alterações no metabolismo energético e aumento da utilização de proteínas e gordura. O resultado deste estado hipermetabólico associado a anorexia é o comprometimento da função imune (aumento da susceptibilidade a sépsis e translocação bacteriana), menor capacidade de cicatrização (por carência de proteínas), entre outras alterações que prejudicam o paciente. Em gatos doentes, a utilização de proteína e gordura como fontes de energia apenas garante o suporte nutricional inicial. Em gatos anoréticos há 3 dias deve planejar-se o possível suporte nutricional a instituir e, caso no 5º dia o paciente não se alimente adequadamente, o suporte nutricional deve ser posto em prática. Se a ingestão de comida por via oral é inadequada, o fornecimento de um suporte nutricional por via entérica ou parentérica

(tabela 4) é fundamental, num intervalo de tempo bem definido (entre 3 a 5 dias) (Zoran, 2006).

Tabela 4 – Vias de administração entéricas. Adaptado de Zoran (2006)

Via	Vantagens	Desvantagens	Outras considerações
Oral Forçada	Sem equipamento especial; método fisiológico de alimentação.	Gatos anoréticos ou com dor recusam este método; método stressante para o animal e para o dono; dificuldade em suprir as necessidades calóricas.	Pode induzir aversão à comida.
Tubo Nasoesofágico	Colocação rápida; sem necessidade de anestesia geral (apenas local); sem necessidade de equipamento especial para colocação; excelente para alimentação a curto prazo (2-3 dias).	Desconforto do paciente; facilidade de deslocação pelo paciente; permite utilização de dietas líquidas apenas, sendo as dietas especiais mais difíceis de administrar; contra-indicado em casos comatosos, em decúbito prolongado ou pacientes disfóricos, devido ao risco de aspiração.	Riscos acrescidos na colocação de tubo nasoesofágico em pacientes com doença nasal, alterações de coagulação ou trombocitopénia severa.
Tubo de Esofagostomia	Colocação rápida (5-10 minutos); requer anestesia curta; permite utilização de tubos de alimentação comerciais; permite utilização de dietas em lata liquefeitas ou dietas líquidas; bem tolerado durante períodos longos (semanas a meses).	Em casos de vômito o tubo pode ser expelido ou retrofectido para a nasofaringe; requer cuidados diários no local de inserção para prevenir infecção; contra-indicado em casos comatosos, em decúbito prolongado ou pacientes disfóricos, devido ao risco de aspiração; não deve ser usado em	O tubo pode ser removido em qualquer altura, com rápida cicatrização do local de inserção do tubo; o tubo não interfere com alimentação voluntária do gato.

		pacientes com esofagite ou disfunção esofágica severa; a infecção do local de inserção é a complicação mais comum.	
Tubo de Gastrotomia ou PEG	Permite utilização de tubos de alimentação comerciais; permite utilização de dietas em lata liquefeitas ou dietas líquidas; bem tolerado durante períodos longos (semanas a meses) e é o melhor método para períodos superiores (meses a anos); pode ser colocado com o auxílio de endoscópio ou durante cirurgia; excelente para gatos com doença oral ou esofágica.	Requer maior período de anestesia para colocação do tubo; requer equipamento adequado e pessoal especializado na técnica de colocação; as complicações resultantes são mais severas (peritonite, perda de conteúdo para o abdómen, etc.).	Bem tolerado pelo gato durante longos períodos de tempo.
Tubo de Jejunostomia	Método excelente para fornecimento de nutrição parenteral em pacientes com vômito severo, doença gástrica ou pancreatite.	Colocação requer equipamento especial, conhecimentos cirúrgicos e/ou de técnica endoscópica; administração de dietas líquidas apenas; deve administrar-se em infusão contínua para evitar acumulação de alimento no intestino.	Método muito importante na administração de nutrição parenteral em situações especiais.

A alimentação oral é o método ideal de ingestão de alimento. No entanto, é necessário ter em consideração qual a quantidade de comida que o paciente está a ingerir e qual a quantidade ideal e se existem factores que possam influenciar o apetite do gato



(palatibilidade da comida, factores ambientais, consistência da comida, temperatura, e textura), devendo estes factores ser tidos em consideração antes de se abandonar a alimentação por via oral.

Segundo Armstrong & Blanchard (2009), muitos gatos com LHF são sensíveis à quantidade de alimento administrada. O horário de administração de comida deve ser formulado em função da capacidade do paciente em tolerar a comida. Devem ser tidos em conta dois aspectos fundamentais: a quantidade de comida por dia e por refeição e o intervalo entre as refeições. O volume estomacal de um gato com LHF pode estar drasticamente diminuído para até 10% do seu volume original. Para evitar o vômito, o ideal será a infusão continua ou fornecer pequenas quantidades de comida a cada 2,5-3 horas.

O suporte nutricional deve assegurar os requisitos energéticos de repouso (RER) do gato no seu peso actual. O cálculo do RER é feito de acordo com a seguinte fórmula:  $RER \text{ (Kcal/dia)} = 30 \times (\text{peso corporal (kg)}) + 70$  (Zoran, 2006).

Deve administra-se 20% de RER no primeiro dia, em pequenas doses, e aumentar em 10% a cada 24 horas, de acordo com a tabela 5.

Tabela 5 – Plano de re-alimentação para gatos com LHF (adaptado de Armstrong & Blanchard, 2009)

<b>Dia de re-alimentação</b>	<b>D1</b>	<b>D2</b>	<b>D3</b>	<b>D4</b>	<b>D5</b>	<b>D6 a D9</b>	<b>Até recuperar appetite</b>
<b>% de RER a atingir</b>	10-20	20-30	30-40	40-50	50-60	60-100	100
<b>Kcal EM/Kg</b>							
<b>Condição corporal</b>	5-12	10-18	15-24	20-30	25-36	30-60	50-60 <sup>a</sup>
<b>óptima</b>							
<b>Nº refeições</b>							
<b>(3horas de intervalo)</b>	4-5	4-5	4	4	4	4	4 a 3

Legenda: EM: energia metabolizável; RER: requisitos energéticos de manutenção.

<sup>a</sup>: RER para gatos esterilizados é 50 Kcal EM/Kg para condição corporal óptima.

A comida deve ser aquecida até à temperatura ambiente antes da administração, não excedendo a temperatura corporal. A administração deve ser lenta de forma a permitir a expansão gástrica. A dosagem diária deve ser dividida em diversas refeições, geralmente cinco no início do processo de re-alimentação e posteriormente para três ou quatro à medida que aumenta a tolerância ao volume administrado. A alimentação deve ser interrompida quando ocorrer tentativa de vômito, hipersialia, vômito ou



movimentos de deglutição e a dose deve ser diminuída para metade durante 12 horas e depois aumentada gradualmente. Cada refeição deve ser seguida de um flush de água para limpar os resíduos de comida do tubo de alimentação. Quando o paciente é sensível ao volume administrado, é importante saber o volume mínimo necessário para a realização do flush. As necessidades diárias em fluidos devem ser atingidas e pode administrar-se água adicionalmente pelo tubo de alimentação para se atingir essas necessidades. A quantidade de água fornecida pela dieta líquida deve ser deduzida da quantidade necessária para satisfazer as necessidades mínimas do paciente. A água deve ser administrada 30 minutos antes de cada refeição (Armstrong & Blanchard, 2009).

Apesar de existirem inúmeras abordagens para a terapêutica nutricional, Twedt (2010) administra dietas líquidas de convalescença comerciais. As necessidades calóricas devem ser calculadas (aproximadamente 60 Kcal/Kg/dia) e administradas em 4 a 6 refeições diárias. O autor inicia a administração com 25% da quantidade total no primeiro dia, seguido de um aumento gradual durante 5 a 7 dias.

A tabela 6 descreve o perfil dietético recomendado por Armstrong & Blanchard (2009), que recomendam, contrariamente a outros autores, a administração de glucose.

Tabela 6 – Perfil dietético para gatos com LHF (Armstrong e Blanchard, 2009)

Distribuição Calórica (%)		Outros nutrientes	
Proteína	> 32	Aminoácidos essenciais (incluindo arginina e taurina)	Minerais
Gordura	> 40	Ácidos gordos essenciais	
Carboidratos	= 20	Glucose	Vitaminas

A administração inicial de 15 ml de água morna duas ou três vezes com intervalo de 2 horas diminui a possibilidade de ocorrência de vômito e atonia gástrica. De acordo com Center (2005a), a comida deve ser progressivamente introduzida até se atingir a administração de 250 a 400 Kcal/dia. Aquando da utilização de um tubo gástrico, a alimentação deve ser adiada por 24 horas, permitindo a restituição da motilidade intestinal após colocação do tubo e para permitir a formação de tecido cicatrizante em torno do local de inserção do tubo. Caso se utilize um tubo esofágico, o início da alimentação deve ocorrer após recuperação total da anestesia.

A ingestão de comida deve ser dividida em quatro ou mais refeições pequenas; no entanto, alguns gatos não aceitam a administração de pequenas refeições mas sim de doses mínimas ou ingestão contínua de alimento. No último caso, a atonia gástrica pode ser monitorizada por aspiração do conteúdo estomacal a cada 8 a 12 horas para determinar o volume gástrico residual. Se for encontrado um volume superior ao que é produzido a cada hora, a alimentação é temporariamente descontinuada durante algumas horas, com avaliação dos electrólitos para determinação da causa da atonia gástrica e a taxa de administração de alimento por hora é diminuída em 20%. Caso a atonia persista, deve considerar-se o mau posicionamento do tubo, avaliando-se este parâmetro através da realização de ecografia ou radiografia de contraste para investigar obstrução pilórica causada pelo mau posicionamento do tubo gástrico.

#### **8.2.1. Alimentação oral forçada**

Ainda que alguns gatos possam recuperar da LHF através da administração de dietas líquidas por via oral com o auxílio de uma seringa, é de consenso geral que a alimentação seja feita por via entérica por oposição a alimentação oral forçada.

Durante a administração forçada de alimento pelo dono, o gato pode desenvolver aversão à comida, uma vez que este ritual constitui mais um factor de stress, potenciando a ocorrência de náuseas e vômito (Zoran, 2006; Biourge, 2005; Armstrong & Blanchard, 2009).

Holan (2009) defende que este método muitas vezes não fornece as calorias suficientes para reverter metabolicamente a LHF, podendo causar síndrome de aversão alimentar que pode, em última instância, provocar o atraso na re-alimentação voluntária do gato. No seu ponto de vista, este método deve ser utilizado apenas em casos de limitações financeiras dos donos, não sendo uma opção em doentes com vômitos ou moribundos.

#### **8.2.2. Tubo nasogástrico**

Devido ao risco de hemorragia destes pacientes durante os primeiros dias de tratamento, é utilizado um tubo nasogástrico durante os primeiros dias de hospitalização. O lúmen reduzido destes tubos (5-8 Gauge) limita a utilização de dietas líquidas. O tubo é colocado após administração de anestésico local no orifício nasal e lubrificação com gel de acção tópica de lidocaína (Center, 2005a).

Armstrong & Blanchard (2009) utilizam um tubo com 8 Gauge com marcador radiopaco ou com 5 Gauge em gatos muito pequenos e raças braquicefálicas.

A alimentação a longo-prazo não é recomendada com este tipo de tubo, uma vez que causa desconforto devido à irritação nasal e faríngea, podendo ocorrer deslocação do tubo durante o vômito (retroflexão) e é necessária a utilização de um colar Isabelino (Center, 2005a).

Armstrong & Blanchard (2009) defendem que a permanência do tubo nasogástrico deve ser inferior a duas semanas.

### **8.2.3. Tubo de esofagostomia**

Após estabilização dos electrólitos, hidratação e problemas de coagulação, é possível a colocação de um tubo de maior calibre do que o anterior.

A colocação de um tubo gastroesofágico requer anestesia geral, pelo que devem evitar-se agentes anestésicos com metabolização hepática. Center (2005a) refere que se observaram maiores tempos de recuperação anestésica com a utilização de oximorfona, propofol, diazepam, etomidato e quetamina. A administração de diazepam e etomidato contendo 40% a 35% v/v de propilenoglicol, respectivamente, podem gerar anemia hemolítica severa, à semelhança do que sucede após administração de propofol. A crise hemolítica é identificada 4 a 12 horas após a administração do fármaco. Em alguns casos pode ocorrer hipotensão persistente, decúbito prolongado e fraqueza muscular após a administração de anestésicos injectáveis.

Center (2005a) recomenda a utilização de uma pequena dose de butorfanol (0,05 mg/Kg) em gatos mais agitados, seguido de indução com máscara e manutenção da anestesia com isoflurano. A administração de anticolinérgicos deve ser evitada uma vez que provocam atonia gástrica, que pode durar vários dias.

O tubo a colocar deve apresentar um diâmetro variável entre 10 a 12 Gauge, não devendo ser demasiado flexível de forma a impedir a retroflexão em caso de vômito (Center, 2005b; Center, 2005a).

Twedt (2010) prefere a utilização de um tubo mole de borracha com diâmetro de 20 Gauge, enquanto Armstrong & Blanchard (2009) escolhem um tubo com 14 Gauge para esofagostomia.

A colocação do tubo é rápida, demorando entre 10 a 15 minutos, relativamente indolor e é de fácil manutenção.

Após a colocação do tubo é necessária a realização de radiografia torácica para verificar o correcto posicionamento do tubo, devendo este ficar colocado cranial à transição gastroesofágica, devendo ser inserido até dois terços do esófago. Deve

evitar-se a inserção do tubo no estômago pois pode promover o desenvolvimento de esofagite de refluxo (Center, 2005a; Center, 2005b).

Center (2005a) refere que deve ter-se especial cuidado na colocação do tubo na região cervical, evitando a laceração de grandes vasos, podendo recorrer-se ao auxílio de transiluminação durante a colocação do mesmo.

### **8.3. Tubo de gastrotomia**

A colocação de tubos de gastrotomia pode ser uma opção para o tratamento da lipidose, uma vez que são utilizados tubos com lúmen maior (superior a 20 Gauge), que possibilitam a administração mais fácil de dietas mais variadas (Center, 2005a).

Armstrong & Blanchard (2009) escolhem um tubo com lúmen inferior (18 Gauge).

O tubo de gastrotomia deve ser colocado percutaneamente com o auxílio de um endoscópio. Durante a colocação por endoscopia podem recolher-se amostras de estômago e duodeno em caso de suspeita de doença entérica primária.

A colocação cirúrgica impõe riscos maiores devido ao tempo prolongado da anestesia, lesão dos tecidos e, caso seja colocado muito ventralmente, pode provocar a deslocação do estômago, causando desconforto. De acordo com Center (2005a), os tubos colocados cirurgicamente podem demorar mais a aderir aos tecidos, por comparação com os tubos colocados por via endoscópica. A remoção prematura do tubo (2 a 3 semanas) pode conduzir a peritonite séptica (Center, 2005a; Center, 2005b).

Center (2005a) refere que a colocação cirúrgica de tubos de gastrotomia está associada a maior mortalidade de pacientes com LHF, possivelmente devido ao estado metabólico dos gatos afectados, ao maior risco e recuperação mais lenta associados à anestesia e intervenções cirúrgicas.

Tanto os tubos de gastrotomia como os de esofagostomia devem ser bem fixos e a área circundante deve ser mantida bem limpa e protegida durante as duas primeiras semanas. Os locais de fixação do tubo devem ser inspeccionados diariamente em busca de sinais de infecção ou infiltração retrógrada de comida, devendo idealmente aplicar-se uma pomada de antibiótico nos locais de fixação e sutura e um penso esterilizado. Qualquer tipo de corrimento deve ser recolhido para análise citológica para despiste de infecção. Os donos devem ser ensinados sobre os cuidados de manutenção e colocação dos pensos. Os tubos devem ser limpos após administração de comida com uma pequena quantidade de água morna e o local de inserção do tubo deve ser protegido, de forma a evitar mutilação pelo paciente. Apesar da colocação do

penso, pode ser necessária a utilização de colar Isabelino para prevenir a mutilação ou remoção do tubo.

As oclusões do tubo podem ser resolvidas com soluções que promovam a progressão do alimento no tubo, tais como bebidas gaseificadas, sumo de papaia ou enzimas pancreáticas. Deve manter-se a solução durante 20 a 40 minutos e depois administrar água tépida (Center, 2005b).

#### **8.4. Maneio do vómito**

O vómito repetido depois de se iniciar a administração de comida pode sugerir distúrbios eletrolíticos (hipocalémia, hipofosfatémia), complicações com o tubo de alimentação (retroflexão, posição dolorosa, torção) ou uma doença subjacente (IBD, pancreatite). A observação do posicionamento e funcionalidade do tubo deve ser avaliada através de execução de radiografia de contraste ou ecografia (Center, 2005a; Holan, 2009).

De acordo com Holan (2009), as principais causas de vómito são, para além das mencionadas anteriormente, alimentação excessiva, disfunção hepática, estase gástrica ou intestinal. Em associação com a terapia anti-emética, o clínico deve avaliar a função intestinal e problemas associados com a ingestão de comida ou com o tubo de alimentação. A obstipação pode ser uma consequência da desidratação e a libertação de fezes impactadas no intestino pode facilitar a motilidade intestinal normal. Se não se confirmar uma causa primária, deve administrar-se metoclopramida a uma taxa de 0,01 a 0,02 mg/Kg/hora em infusão contínua (0,2-0,5 mg/Kg/dia). Em alternativa, a metoclopramida pode ser administrada por via subcutânea (0,2-0,5 mg/Kg até três vezes por dia) trinta minutos antes da administração de comida.

A metoclopramida acelera o esvaziamento gástrico, tem acção inibitória central através de receptores dopaminérgicos no CTZ (chemoreceptive trigger zone) e pode diminuir a severidade dos vómitos prevenindo o peristaltismo retrógrado que antecede o vómito (Center, 2005a; Holan, 2009; Biourge, 2005; Armstrong & Blanchard, 2009).

Em alternativa, pode utilizar-se Ondansetron, um antagonista dos receptores da serotonina (5-HT<sub>3</sub>), actuando nos nervos periféricos e centrais, reduzindo a actividade do nervo vago, que desactiva o centro do vómito na medula e bloqueia os receptores da serotonina no CTZ. Não actua nos receptores dopaminérgicos ou muscarínicos. É muito usado para prevenir o vómito durante processos de quimio e radioterapia. A dose a administrar será de 0,1 a 0,2 mg/Kg a cada 6 ou 12 horas por via subcutânea. Pode utilizar-se também o butorfanol, em associação com outros anti-eméticos, a uma taxa de 0,1 mg/Kg SC de 12-12horas.

O exercício pode estimular a motilidade gástrica, pelo que é recomendável um período de 15 a 30 minutos de exercício num ambiente sem stress durante a visita dos donos, antes da administração de uma refeição (Center, 2005a).

Armstrong & Blanchard (2009) referem que a metoclopramida tem pouco efeito em gatos, recomendando a utilização de maropitant (1mg/Kg IV, SC ou via oral a cada 24 horas), dolasetron (0,5-0,6 mg/Kg a cada 24 horas IV, SC ou via oral). Refere também a utilização de um antagonista dos receptores H<sub>2</sub>, como a famotidina (0,5-1,0 mg/Kg a cada 12-24 horas IV ou oral), que confere protecção gástrica ((Holan, 2009; Center, 2005b; Cornelius & Jacobs, 1989; Armstrong & Blanchard, 2009; Zoran, 2006). Outros protectores gástricos, como a cimetidina, nizatidina ou ranitidina podem ser utilizados, mas a famotidina, devido à sua dose diária única, é a mais utilizada em hospitais. A cimetidina, contrariamente à famotidina, interfere com as enzimas hepáticas P-450 (Holan, 2009).

Holan (2009) recomenda a utilização de dolasetron devido à baixa frequência de administração. Não devem ser utilizados derivados fenotiazídicos, devido aos diversos efeitos secundários, sendo contra-indicados em casos de insuficiência hepática. A sua utilização não é recomendada em pacientes com LHF.

Holan refere também a suplementação com cisapride (0,1 a 0,5 mg/Kg a cada 8-12 horas PO, IV), que possui um efeito maior na estimulação da motilidade intestinal do que a metoclopramida, sendo útil em pacientes refractários ao tratamento com metoclopramida ou aqueles que não manifestaram motilidade intestinal significativa após vários dias de alimentação. A ranitidina também pode ser utilizada mas, segundo o autor, não tem um efeito tão marcado como o cisapride.

### **8.5. Estimulantes de apetite**

Armstrong & Blanchard (2009) não recomendam a utilização de estimulantes do apetite, como a mirtazapina, ciproheptadina e clonazepam em pacientes com LHF. Ainda que estes fármacos aumentem o apetite, não garantem a ingestão adequada de calorias e transmitem uma falsa sensação de ingestão nutricional adequada. Para além disto, a metabolização destes fármacos pode estar alterada em pacientes com LHF, fazendo com que as doses e os efeitos secundários sejam imprevisíveis.

As benzodiazepinas (diazepam e oxazepam) e agonistas dos receptores 5-HT<sub>2</sub> (ciproheptadina) podem exacerbar a encefalopatia hepática pré-existente, tendo ocorrido alguns casos de falência hepática fulminante consequentes à administração destes fármacos.

Center (2005a) descreve que, uma vez que o diazepam requer glucuronidação hepática específica, este fármaco não é recomendado em pacientes com LHF. A hepatotoxicidade idiopática associada a falência hepática grave foi observada num gato ao qual se administrou clonazepam e num outro gato medicado com ciproheptadina. Ainda que o propofol tenha sido sugerido como tendo um efeito anti-anorético, este é fortemente contra-indicado devido ao seu efeito pró-oxidante, elevado risco de pneumonia por aspiração em gatos sedados, secundário a choque ou eméese, metabolismo hepático mais lento e propensão para causar anemia com corpos de Heinz (Center, 2005a; Holan, 2009).

Em casos com diagnóstico precoce de LHF, podem administrar-se estimulantes do apetite, apresentando resultados positivos (diazepam (0,05 a 0,15 mg/Kg IV ou 1,0 mg PO SID ou BID), oxazepam (0,2 a 0,5 mg/Kg PO SID ou BID) (Cornelius & Jacobs, 1989).

## **8.6. Suplementos**

### **8.6.1. Vitaminas hidrossolúveis**

Tendo em conta a importância do fígado na activação e armazenamento de muitas vitaminas hidrossolúveis e a aparente susceptibilidade dos gatos para a depleção de tiamina e cobalamina, Center (2005a) recomenda a administração do dobro da dose diária de manutenção de vitaminas hidrossolúveis em gatos com lipidose hepática.

A deficiência em tiamina é reconhecida com base na resposta ao tratamento. Convertida intracelularmente a tiamina pirofosfato (a sua forma activa), a tiamina actua como uma coenzima mediadora do metabolismo dos carboidratos. A depleção de tiamina compromete o metabolismo energético celular e cerebral e interfere com a transmissão do impulso nervoso nas sinapses e síntese de DNA (ácido desoxirribonucleico).

A depleção de tiamina pode resultar de anorexia crónica, subnutrição proteica, vômito prolongado, poliúria crónica provocando perdas renais aceleradas e reposição de carboidratos na presença de reservas de tiamina escassas. Os gatos apresentam-se letárgicos, apáticos, apresentando sinais semelhantes aos de encefalopatia hepática ou podem estar moribundos. As alterações neurológicas incluem sinais vestibulares centrais resposta oculocefálica anormal, pupilas dilatadas pouco responsivas a estímulos, ventroflexão da cabeça e pescoço, reacções posturais anormais e hipotermia (alteração do centro de regulação da temperatura).



A sua administração pode causar, em situações raras, reacção vasovagal anafilática após administração intramuscular de cloridrato de tiamina, podendo ocorrer paragem cardíaca ou bradicardia severa, arritmia cardíaca, apneia, hipotensão, colapso, desmaios e fraqueza neuromuscular prolongada. A tiamina é administrada numa taxa de 50mg/mL de solução vitamínica do complexo B, utilizando 1 a 2 mL por litro de fluidos cristalóides.

Animais com má nutrição crónica causada por doença entérica podem ter disponibilidade de cobalamina alterada. Center (2005a) recomenda a suplementação com vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina) a todos os pacientes com LHF dos quais se suspeite possuírem uma doença entérica primária subjacente (os gatos devem ser testados antes do início da administração de cobalamina). No primeiro dia de hospitalização administra-se uma dose de 0,5 a 1,0 mg e, de acordo com as concentrações plasmáticas de vitamina B<sub>12</sub>, esta dose é repetida a cada uma ou duas semanas até a concentração de cobalamina se encontrar dentro de intervalos normais.

A alteração no metabolismo do propionato na LHF derivado de deficiência em cobalamina pode reduzir a disponibilidade de carnitina necessária ao transporte de ácidos gordos de cadeia longa para as mitocôndrias onde sofrem  $\beta$ -oxidação, podendo ter um efeito inibitório na destoxificação de amónia (Center, 2005a).

#### **8.6.2. Vitaminas lipossolúveis**

A vitamina K<sub>1</sub> deve ser administrada a todos os pacientes com LHF durante as primeiras 12 horas de internamento. Deve ser administrada por via subcutânea ou intramuscular, uma vez que a administração endovenosa pode provocar reacção anafiláctica e a sua eficácia pode ser comprometida pela diminuição da circulação enterohepática de ácidos biliares. Devem administrar-se três doses à taxa de 0,5 a 1,5 mg/Kg com intervalo de 12 horas. É importante calcular a dose de vitamina K<sub>1</sub> a administrar, uma vez que uma sobredosagem pode causar lesões oxidativas ao fígado, a outros órgãos e aos eritrócitos (Center, 2005a; Armstrong & Blanchard, 2009).

O tratamento com vitamina E também é recomendado uma vez que tem a capacidade de proteger os constituintes celulares lipo e hidrossolúveis contra agressões oxidativas. Como anti-oxidante, a quantidade de vitamina E a administrar para conferir protecção aos PUFA da membrana contra lesões oxidativas varia entre 0,4 a 0,8 mg/g de ácidos gordos poliinsaturados. Em dietas ricas em PUFA de cadeia longa, pode ser necessária uma dose de  $\alpha$ -tocoferol superior a 1,5 mg/g de PUFA. Para além disto, a colestase associada à LHF pode impor maiores necessidades de vitamina E.



Nestes casos, ainda que não tenha sido avaliada a sua eficácia, Center (2005a) recomenda a administração de uma forma hidrossolúvel de  $\alpha$ -tocoferol a uma taxa de 10 UI/Kg/dia.

### **8.6.3. L-carnitina**

A síntese hepática de carnitina pode estar comprometida em gatos com LHF devido à disfunção hepática e alteração na disponibilidade de um ou mais substratos: lisina, SAMe, ferro, vitamina C, succinato ou fosfato de piridoxal. Center (2005a) registou melhorias significativas com a administração de 250 a 500 mg/dia de carnitina.

### **8.6.4. Aminoácidos**

Center (2005a) recomenda a suplementação com taurina em gatos com LHF uma vez que estes pacientes apresentam concentrações plasmáticas de taurina baixas, usam obrigatoriamente a taurina para conjugação de ácidos biliares e têm uma elevada concentração de ácidos biliares e elevado fluxo de ácidos biliares para a urina. ´

Durante os primeiros 7 a 10 dias de tratamento devem administrar-se 250mg/dia aos pacientes com LHF.

### **8.6.5. Dadores de tiol**

Compostos contendo grupos tiol (ligações S-H ou ligações dissulfeto) têm uma importância fundamental na formação de proteínas e influenciam o efeito farmacológico de alguns fármacos. Neste grupo, o composto mais importante é a glutathione hepática (GSH). Concentrações baixas de GSH e a elevada susceptibilidade à formação de corpos de Heinz são as razões pelas quais é importante a suplementação com dadores de tiol em gatos com LHF. A N-acetilcisteína é utilizada como fonte de cisteína de urgência durante os primeiros dias de tratamento. Inicialmente, administra-se N-acetilcisteína a uma taxa de 140mg/Kg (20% solução diluída a 1:4 com solução salina ou dextrose 5%) IV através de um filtro não-pirógeno de 0,2  $\mu$ m durante um intervalo de 20 minutos.

A administração subsequente deve ser feita com intervalos que podem variar entre 8 a 12 horas com uma dose de 70 mg/Kg, sendo que a dosagem pode variar consoante os sinais clínicos.

Está contra-indicada a administração de infusão contínua de cisteína, uma vez que causa alterações no ciclo da ureia, impedindo a destoxificação da amónia.

Uma vez restabelecida a alimentação entérica, a suplementação com NAC (N-acetilcisteína) pode ser substituída por cápsulas de S-adenosilmetionina na dose de 180 mg (35 a 60 mg/Kg) (Center, 2005a).

#### **8.6.6. Ácido Ursodeoxicólico**

Os ácidos biliares hidrofóbicos que se acumulam nos gatos com LHF podem alterar a formação de VLDL essenciais para a libertação de triglicéridos do fígado.

O ácido ursodeoxicólico é um ácido biliar sintético hidrofílico, utilizado na dissolução de cálculos biliares em humanos e promove a atenuação dos efeitos hepatotóxicos resultantes da acumulação de ácidos biliares em doenças colestáticas.

Todos os ácidos biliares têm o potencial de alterar os processos celulares normais. Gatos com LHF têm um aumento marcado da concentração de ácidos biliares séricos, à semelhança do que ocorre em casos de oclusão dos ductos biliares. Center (2005) não recomenda a administração de ácido ursodeoxicólico a gatos ictericos, uma vez que não está comprovada a sua eficácia a curto prazo ou a sua inoquidade nesta doença (Center, 2005a).

#### **8.7. Síndrome de re-alimentação**

O fenómeno de re-alimentação caracteriza-se como uma condição potencialmente letal caracterizada por alterações severas de electrólitos e fluidos causadas por adaptações metabólicas repentinas em pacientes subnutridos em processo de re-alimentação (oral, entérica ou parentérica). O mecanismo patológico envolve a conversão de um estado catabólico causado por anorexia prolongada e utilização de carboidratos como fonte de energia.

Brenner *et al* (2011) descrever a síndrome de re-alimentação como um conjunto de alterações metabólicas e fisiológicas associadas com a repleção calórica do paciente. Esta síndrome caracteriza-se como a incapacidade de adaptação rápida a partir de um estado catabólico para um estado anabólico. O jejum pode conduzir a atrofia das vilosidades intestinais e comprometimento da capacidade de absorção.

As alterações metabólicas presentes provocam a libertação de insulina e consumo de glucose, fósforo, potássio, magnésio e água e aumento da síntese proteica. A suplementação nutricional potencia as necessidades celulares de fosfato, potássio,

glucose e água e aumenta as necessidades de ATP, 2,3-difosfoglicerato e creatinina quinase.

A hipocalémia, sendo uma das desordens electrolíticas mais comuns na LHF, é agravada pelo fenómeno de re-alimentação. Ainda que seja menos comum que a hipocalémia, a hipofosfatémia severa pode ser induzida por este fenómeno, podendo originar uma grande variedade de sinais clínicos. A hipofosfatémia surge nas primeiras 48 horas após o início da administração de comida e os sinais clínicos são evidentes quando a concentração de fósforo é inferior a 1,5 mg/dL.

A hipomagnesiémia sintomática é a alteração menos comum do fenómeno de re-alimentação e os sinais clínicos podem ser facilmente confundidos com os de hipocalémia ou hipofosfatémia.

A hiperglicémia induzida pela ingestão de carboidratos, gluconeogénese, diabetes mellitus ou por suplementação com fluidos com glucose agravam a carência electrolítica por diurese osmótica. Durante a fase inicial de re-alimentação, pode ocorrer hipotiaminose em gatos com reservas baixas de tiamina, o que evidencia a necessidade de suplementação de tiamina na fase inicial do tratamento (Center, 2005a).

## **9. Prognóstico**

Os factores mais determinantes na recuperação de gatos com LHF são a existência ou não de uma doença concomitante grave e irreversível e a rapidez no estabelecimento de um suporte nutricional adequado (Armstrong & Blanchard, 2009).

De acordo com Center (2005a), a recuperação de um paciente com LHF pode ser prevista por medições sequenciais da concentração sérica de bilirrubina total em associação com a avaliação dos sinais vitais do paciente. A concentração de bilirrubina total geralmente diminui em 50% durante os primeiros 7 a 10 dias de tratamento em gatos com possibilidade de sobrevivência. A monitorização sequencial das enzimas hepáticas não constitui um bom método de predição da sobrevivência do paciente. Gatos com mau prognóstico geralmente pioram ou morrem nos primeiros 7 dias de tratamento.

Para que um paciente recupere completamente, é fundamental a integração do proprietário no processo terapêutico do gato, de forma a entender no que consiste a LHF. É fundamental que o dono esteja ciente da necessidade de uma abordagem agressiva para se obterem resultados favoráveis no tratamento da LHF e da duração do tratamento, que pode atingir vários meses, tratamento este que é da responsabilidade do proprietário.

Segundo Scherk & Center (2005), a taxa de sobrevivência do paciente pode atingir os 85% em situações em que a causa primária é identificada e tratada, sendo que as primeiras 72 horas de tratamento são decisivas para a sobrevivência do paciente.

Armstrong & Blanchard (2009) referem que na ausência de diagnóstico de uma doença fatal, as taxas de recuperação podem variar entre 80% a 88% se a alimentação entérica for iniciada o mais precocemente possível e mantida até à alimentação voluntária. Os gatos podem necessitar de ser alimentados pelo tubo durante várias semanas (3-6), pelo que é fundamental que o dono seja um participante activo na recuperação do seu gato.

Gatos mais jovens e valores médios mais elevados de hematócrito e concentração de potássio são factores que podem determinar um bom prognóstico. Os gatos com uma recuperação favorável apresentam uma redução gradual das alterações laboratoriais ao longo do tempo. Uma vez que o gato tenha recuperado de LHF, a recorrência é improvável (Center *et al* (1993) citado por Armstrong & Blanchard, 2009).

## **10. Introdução ao estudo de casos**

A LHF é uma doença com grande incidência na prática clínica, podendo ocorrer por causas idiopáticas ou secundária a uma doença subjacente. Assim, a apresentação clínica pode variar de acordo com a origem desta síndrome, abrangendo não só as manifestações clínicas típicas da LHF, como também da doença primária.

Os casos clínicos analisados neste trabalho reportam-se ao período de estágio no Hospital Escolar da Faculdade de Medicina Veterinária compreendido entre 01 de Setembro de 2010 e 28 de Fevereiro de 2011.

Durante este período foram observados 7 casos de LHF, os quais foram analisados em função dos sinais físicos, clínicos e laboratoriais e a terapêutica instituída.

A recolha de informação constante da primeira parte desta dissertação permite agora a análise e comparação dos casos de LHF diagnosticados entre o período mencionado com os mecanismos fisiopatológicos que originam esta doença e a apresentação clínica dos pacientes em estudo.

### **10.1. Material e métodos**

Os casos clínicos em estudo dizem respeito a 7 gatos diagnosticados com LHF, de acordo com os sinais clínicos relatados na história pregressa e identificados ao exame físico, de análises, incluindo hemograma e avaliação bioquímica e estudos imagiológicos.

Os pacientes foram seguidos durante a primeira consulta e os dados foram registados de acordo com a informação obtida no decorrer da consulta.

Os pacientes foram aleatoriamente identificados como gato 1, gato 2, gato 3, gato 4, gato 5, gato 6 e gato 7.

Os seus dados foram recolhidos e tratados com base na estatística descritiva, por cálculo da média, mediana, frequência absoluta e frequência relativa.

Foram analisados os resultados dos hemogramas e exames bioquímicos realizados todos eles na sequência da primeira consulta e tendo sido extensivos a todos os gatos.

As primeiras ecografias abdominais foram efectuadas a todos os gatos no primeiro ou segundo dia de internamento do paciente, tendo sido registadas as alterações identificadas durante a realização deste exame.

Todos os pacientes realizaram os exames descritos anteriormente.

Gato 1: macho castrado, 4 anos de idade, raça europeu comum e 7 Kg de peso. Apresentou-se à consulta com anorexia há aproximadamente 2 semanas, perda de

peso, prostração e obstipação. À consulta foi referida a introdução de alguns pássaros em casa.

Gato 2: macho inteiro, 10 anos de idade, raça europeu comum e 5,6 Kg de peso. Os sinais clínicos apresentados à consulta são anorexia há 15 dias, perda de peso e obstipação.

Gato 3: macho inteiro, 11 anos de idade, raça europeu comum e 8 Kg de peso. Apresentou-se à consulta com história de anorexia com duração de 8 dias e obstipação.

Gato 4: fêmea esterilizada, 8 anos de idade, raça europeu comum e 3,8 Kg de peso. Apresentou-se à consulta com anorexia há aproximadamente uma semana, vômito, prostração e anúria.

Gato 5: fêmea esterilizada, 9 anos de idade, raça europeu comum e 3,4 Kg de peso. Os sinais clínicos descritos à consulta são anorexia parcial, prostração e adipsia.

Gato 6: macho inteiro, 5 anos de idade, raça europeu comum e 3,7 Kg de peso. Apresentou-se à consulta com perda de peso, prostração e vômito.

Gato 7: macho inteiro, 12 anos de idade, raça europeu comum e 7,9 Kg de peso. Apresentou-se à consulta com anorexia parcial, perda de peso e vômito.

O gato 6 realizou teste de fPLi para despiste de pancreatite.

Todos os pacientes foram seguidos desde a primeira consulta até ao momento de alta ou eutanásia (o gato 4 foi submetido a eutanásia posteriormente, após a alta médica).

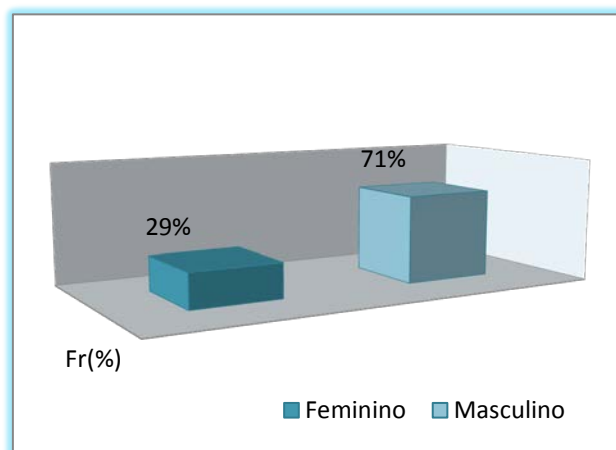
Foi colocado tubo por esofagostomia em todos os gatos, através de técnica descrita pela bibliografia consultada. Ao gato 1 foi colocado tubo nasoesofágico durante 5 dias, de acordo com a técnica descrita pela bibliografia referida.

## **10.2. Resultados obtidos**

### **10.2.1. Caracterização da amostra**

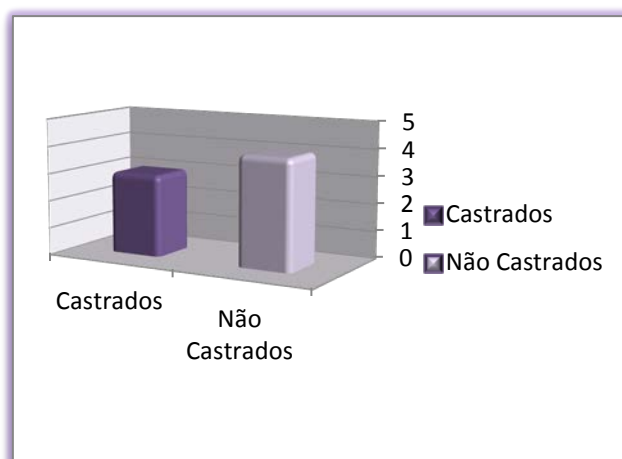
A amostra é composta por 7 gatos, 2 do sexo feminino (29%) e os restantes do sexo masculino (71%) (Gráfico 1). As duas fêmeas e um dos machos são esterilizados (43%), sendo os restantes pacientes inteiros (57%) (Gráfico 2).

**Gráfico 1** – Frequência relativa da amostra em relação ao sexo

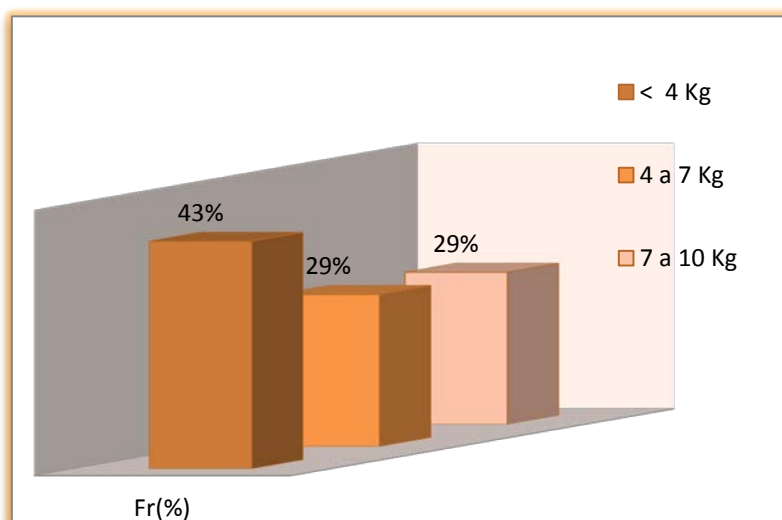


O peso dos gatos está compreendido entre os 2 Kg e os 10 Kg, 3 gatos têm entre 2 Kg a 4 Kg (43%), 3 gatos têm entre 4 Kg a 7 Kg (29%) e 2 gatos têm entre 7 Kg a 10 Kg (29%) (Gráfico 3).

**Gráfico 2** – Frequência relativa da amostra em relação à esterilização

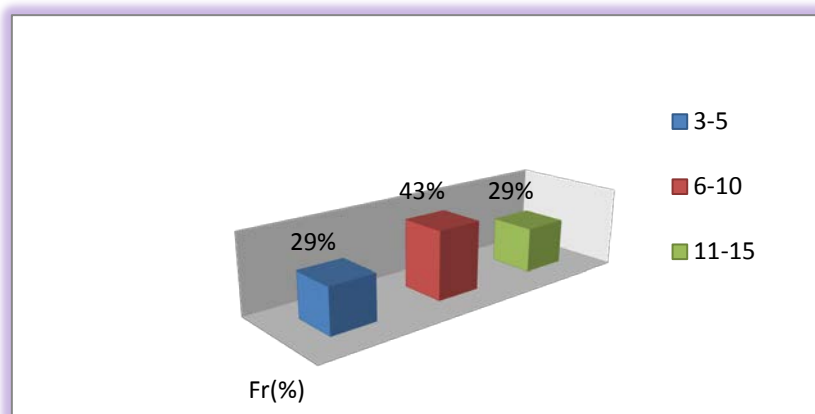


**Gráfico 3 –** Frequência relativa da amostra em relação ao peso



As idades estão compreendidas entre os 3 e os 15 anos, havendo 2 gatos com idades compreendidas entre 3 e 5 anos (29%), 3 gatos têm entre 6 e 10 anos (43%) e 2 gatos têm entre 11 e 15 anos (29%) (Gráfico 4).

**Gráfico 4 –** Frequência relativa em relação à idade



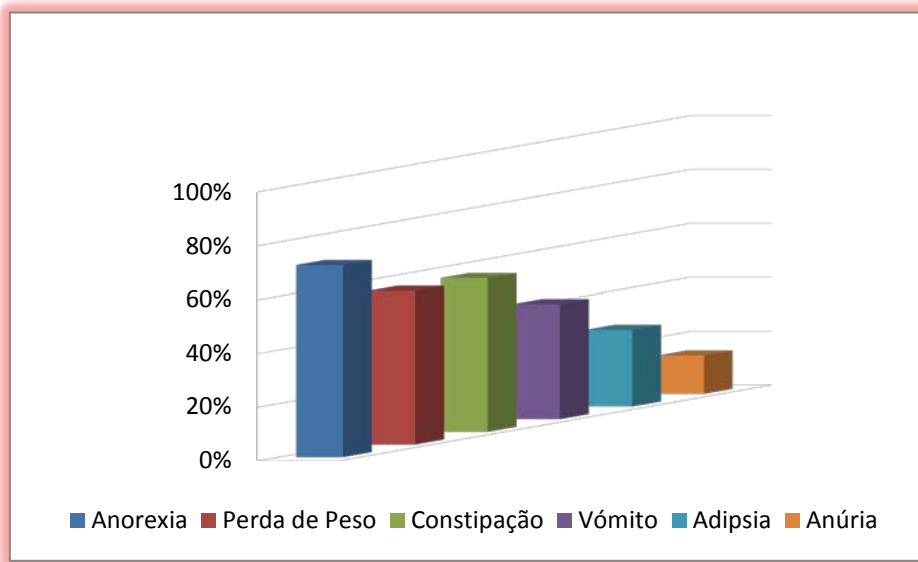
#### 10.2.2. História pregressa e sinais clínicos

No que diz respeito à história pregressa, os sinais clínicos descritos são: anorexia em 5 casos (71%), perda de peso em 4 (57%), prostração também em 4 (57%), obstipação em 4 casos (57%), vômito em 3 (43%), adipsia em 2 (29%) e anúria em 1 caso (14%) (Gráfico 5).



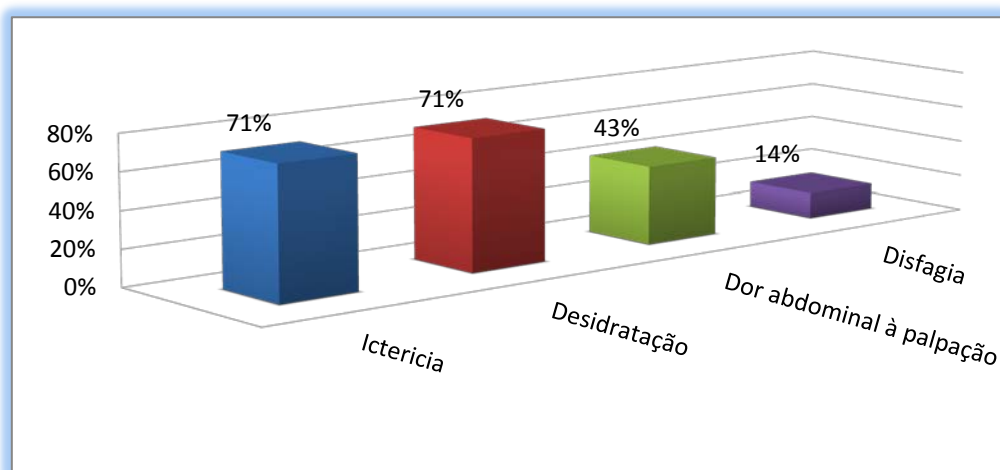
No caso dos gatos 5 e 7 a anorexia foi parcial, enquanto que nos restantes casos foi absoluta, tendo este período variado entre 7 e 15 dias. O período médio de anorexia foi de 11 dias.

**Gráfico 5** – Frequência relativa da amostra em relação aos sinais clínicos obtidos em história pregressa



No exame físico à consulta detectou-se icterícia nos gatos 1, 2, 3, 4 e 6 (71%) e desidratação nos gatos 1, 2, 3, 4 e 5 (71%), dor abdominal à palpação em 43% dos casos (gatos 1, 2 e 7) e disfagia no gato 2 (14%) (Gráfico 6).

**Gráfico 6** – Frequência relativa da amostra em relação aos sinais clínicos obtidos em consulta



### 10.2.3. Exames Complementares

Relativamente às alterações no hemograma dos 7 gatos, a linfopenia é a alteração hematológica com maior incidência, manifestando-se em 4 casos (57%), estando a trombocitopenia, neutrofilia e leucopenia presentes em 2 pacientes (29%); a monocitose e a leucocitose manifestam-se em apenas 1 gato (14%).

As Tabelas 7 e 8 reportam os parâmetros avaliados nos exames bioquímicos.

Por análise dos parâmetros bioquímicos, verifica-se que a ALT, considerada um parâmetro de lesão hepática, foi medida em todos os pacientes, encontrando-se aumentada em 57% dos casos, estando dentro de valores normais nos restantes casos.

A AST foi determinada em 2 casos, encontrando-se em ambos dentro de valores normais.

A FAS foi medida em 5 casos, estando aumentada em 4 casos (80%) e dentro de valores normais em 1 caso (20%).

A GGT foi doseada em 6 casos, encontrando-se alterada em 4 casos (66,7%), com valores superiores aos normais.

A bilirrubina total foi determinada em 6 casos, estando marcadamente aumentada em 5 casos (83%).

Relativamente a parâmetros não hepáticos, doseou-se a ureia e creatinina em 6 casos, estando aumentada em 3 pacientes (50%) e normal nos restantes (50%); a creatinina não apresenta alterações.

O sódio, cloro e potássio foram doseados nos gatos 1, 2, 3 e 4, estando o potássio normal em todos, registando-se um aumento do sódio em 3 casos (75%), assim como do cloro em 1 animal (25%). Os restantes encontravam-se dentro de valores normais.

A glucose foi medida no Gato 3, estando dentro de valores normais.

**Tabela 7 – Parâmetros bioquímicos dos pacientes em estudo**

	ALT (mg/dl) 12-130	AST (mg/dl) 0-78	FAS (U/L) 14-111	GGT (U/L) 0-1	BT (mg/dl) 0-0,9	Ureia (mg/dl) 17,6-32,8
<b>Gato 1</b>	<b>193</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>5</b>	<b>2,96</b>	<b>N</b>
<b>Gato 2</b>	<b>42</b>	<b>X</b>	<b>X</b>	<b>9</b>	<b>6,9</b>	<b>N</b>
<b>Gato 3</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>599</b>	<b>x</b>	<b>3</b>	<b>N</b>
<b>Gato 4</b>	<b>841</b>	<b>X</b>	<b>368</b>	<b>18</b>	<b>X</b>	<b>N</b>
<b>Gato 5</b>	<b>200</b>	<b>X</b>	<b>299</b>	<b>3</b>	<b>8,2</b>	<b>N</b>
<b>Gato 6</b>	<b>N</b>	<b>X</b>	<b>446</b>	<b>N</b>	<b>10,9</b>	<b>X</b>
<b>Gato 7</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>

Legenda: N: valores normais; x: parâmetro não determinado.

**Tabela 8 – Parâmetros bioquímicos dos pacientes em estudo**

	Creatinina (mg/dl) 0,7-2,2	Glucose (mg/dl) 60-120	Sódio (mml/l) 150-165	Cloro (mml/l) 112-129	Potássio (mml/l) 3,5-5,8
<b>Gato 1</b>	<b>N</b>	<b>X</b>	<b>147</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Gato 2</b>	<b>N</b>	<b>X</b>	<b>145</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Gato 3</b>	<b>N</b>	<b>X</b>	<b>N</b>	<b>N</b>	<b>N</b>
<b>Gato 4</b>	<b>N</b>	<b>x</b>	<b>155</b>	<b>111</b>	<b>N</b>
<b>Gato 5</b>	<b>N</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
<b>Gato 6</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>x</b>
<b>Gato 7</b>	<b>N</b>	<b>x</b>	<b>x</b>	<b>X</b>	<b>x</b>

Legenda: N: valores normais; x: parâmetro não determinado.

Os gatos 1 e 5 desenvolveram anorexia devido a alterações ambientais.

Os gatos 4 e 7 foram submetidos a eutanásia 32 e 7 dias após colocação do tubo, respectivamente. Os proprietários do gato 4 não conseguiram prolongar o tratamento em casa e o gato 7 apresentou líquido livre no tórax, detectado por ecografia e os proprietários decidiram submeter o paciente a eutanásia.

Os gatos 2 e 3 resolveram a afecção primária (fecaloma e infecção urinária, respectivamente).

O gato 6 desenvolveu LHF secundária a pancreatite diagnosticada por realização de fPLI.

Após alta hospitalar, o paciente 1 perdeu novamente o apetite, tendo sido colocado tubo por esofagostomia.

O tempo médio de permanência do tubo por esofagostomia foi de 22,57 dias. Nenhum dos pacientes sofreu recidivas até à presente data.

#### **10.2.4. Ecografia abdominal**

Todos os pacientes realizaram ecografia abdominal. À exceção dos gatos 5 e 6, verificou-se um aumento da ecogenecidade hepática nos restantes (71%). Nestes pacientes, o fígado apresentava bordos arredondados, sem lesões focais hepáticas. Com exceção do gato 7, todos os pacientes apresentavam hepatomegália (86%). Todos os pacientes apresentavam hiperecogenecidade hepática homogênea.

Nos gatos 2, 4 e 6 havia aumento da espessura da parede da vesícula biliar. Na ecografia do gato 7 identificou-se um aumento da ecogenecidade do pâncreas.

O gato 5 realizou PAAF ecoguiada ao fígado durante a realização da ecografia abdominal, na qual se diagnosticou esteatose hepática por evidência de intensa infiltração gorda do órgão.

#### **10.3. Tratamento**

O tratamento instituído encontra-se resumido na Tabela 9.

No caso dos gatos 1 e 5, o tratamento centrou-se na resolução da LHF, uma vez que não foi determinada uma causa primária (lipidose hepática felina idiopática).

Os gatos 4 e 7 eram suspeitos de pancreatite, mas o diagnóstico não foi definitivo uma vez que foram submetidos a eutanásia antes da realização de mais exames complementares que possibilitassem um diagnóstico definitivo. Os gatos 2 e 3 desenvolveram LHF secundária a fecaloma e a ITU, respectivamente.

Em todos os casos o tratamento foi similar, baseando-se na administração de fluidoterapia com NaCl 0,9% de acordo com as necessidades de cada paciente, antibioterapia (variável de acordo com o clínico responsável), manejo do vômito com anti-emético (metoclopramida) e anti-ácidos (ranitidina) e suplementação com S-adenosilmetionina na maioria dos casos.

Aos gatos 2 e 3 não foi necessária a instituição de terapêutica anti-emética. Os gatos 6 e 7 necessitaram de manejo da dor com administração de butorfanol.

A realização de teste fPLI ao gato 6 permitiu o diagnóstico definitivo de pancreatite, sendo que o tratamento realizado baseou-se na reposição de fluidos (NaCl 0,9%), antibioterapia (marbofloxacina e ampicilina), manejo do vômito (metoclopramida e ranitidina) e suplementação com Vitamina K e S-adenosilmetionina.

A terapêutica dietética baseou-se na administração de alimentação por tubo de esofagostomia em todos os casos, de acordo com o descrito na Tabela 10.

Todos os pacientes foram submetidos a colocação de tubo por esofagostomia.

**Tabela 9** – Tratamento farmacológico e dietético instituído aos pacientes

	Fluidoterapia	Antibioterapia	Maneio do vômito	Dieta	Suplementação
Gato1	NaCl 0,9%	Enrofloxacina	Metoclopramida, Ranitidina	NF	S-adenosilmetionina; ácido ursodeoxicólico
Gato2	NaCl 0,9%	Enrofloxacina, amoxicilina + clavulanato	x	CN ou NF	S-adenosilmetionina
Gato 3	NaCl 0,9%	Amoxicilina + clavulanato	x	OM	S-adenosilmetionina
Gato 4	NaCl 0,9%	Metronidazol; Cefoxitina	Metoclopramida; Ranitidina	CN	S-adenosilmetionina
Gato 5	NaCl 0,9%	Marbofloxacina	Metoclopramida	CN	S-adenosilmetionina
Gato 6	NaCl 0,9% + KCl	Marbofloxacina; Ampicilina	Metoclopramida; Ranitidina	CN	S-adenosilmetionina; Butorfanol; vitamina K
Gato 7	NaCl 0,9%	Amoxicilina + clavulanato	Ranitidina	CN	Butorfanol

Legenda: x: não realizado; CN: dieta húmida de convalescença; NF: dieta húmida para função renal; OM: dieta húmida obesity management.

O suporte nutricional consistiu na diluição de dieta húmida em água, tendo sido determinadas as necessidades calóricas de cada paciente. Iniciou-se a administração com 1/3 das necessidades calóricas no primeiro dia, 2/3 no segundo dia e administração da quantidade total a partir do terceiro dia. A quantidade de alimento a administrar foi dividida em quatro a seis refeições diárias, com administração de 5 mL de água morna antes e após à administração do alimento, permitindo a manutenção da limpeza do tubo. A composição das dietas administradas encontra-se na Tabela 11.

**Tabela 10** – Tipo de tubo de alimentação utilizado em cada paciente

	Tubo de alimentação	Duração	Observações
Gato 1	Nasoesofágico	5 dias	Recuperou apetite
	Esofagostomia	45 dias	Arrancou tubo e recuperou apetite
Gato 2	Esofagostomia	14 dias	Recuperou apetite
Gato 3	Esofagostomia	21 dias	Recuperou apetite
Gato 4	Esofagostomia	32 dias	Eutanásia
Gato 5	Esofagostomia	9 dias	Recuperou apetite
Gato 6	Esofagostomia	28 dias	Recuperou apetite
Gato 7	Esofagostomia	9 dias	Eutanásia

**Tabela 11** – Constituição das dietas administradas aos pacientes (Adaptado de Nestlé Purina (2011))

	CN	NF	OM
Proteína	11,2 %	8 %	11,8 %
Taurina	900 mg/Kg	900 mg/Kg	900 mg/Kg
Arginina	0,57 %	X	X
Gordura	7,8%	10,6%	3,5%
Hidratos de carbono	1,2 %	2,7 %	1,6 %
Fibra	0,3 %	0, 3 %	1 %
Zinco	51 mg/Kg	X	X
Vitamina E	190 mg/Kg	140 mg/Kg	100 mg/Kg
Potássio	X	0,43 %	X
Fósforo	X	0,13 %	X
Energia Metabolizável	1,1 Kcal/g	1,3 Kcal/g	0,8 Kcal/g

Foi colocado tubo nasoesofágico ao gato 1, que recuperou o apetite ao fim de 3 dias. Após a consulta de seguimento perdeu novamente o apetite, tendo sido posteriormente colocado tubo por esofagostomia durante 45 dias, ao fim dos quais o gato o removeu. Durante este processo, registou-se dificuldade em administrar as

cinco refeições diárias pois o gato vomitava todo o conteúdo, pelo que a quantidade de comida foi dividida por duas administrações diárias.

Dos 7 gatos estudados, 5 recuperaram completamente com a terapêutica instituída e 2 foram submetidos a eutanásia (gatos 4 e 7).

#### **10.4. Discussão**

Ainda que a LHF seja uma afecção comum em gatos, o número reduzido da amostra estudada pode ser limitante para se retirarem conclusões absolutas que possibilitem a caracterização do grupo e a expressividade da doença dentro do mesmo.

A LHF pode afectar gatos de qualquer idade, havendo referência a uma maior incidência em gatos de meia-idade por Center (2005a), com idade média de 7 anos. No entanto, Scherk e Center (2010) afirmam que esta doença pode manifestar-se em qualquer idade. O grupo amostra estudado apresentava uma média de 8,43 anos, com idades compreendidas entre os 4 e os 12 anos. Apesar da média de idades não corresponder à indicada por Center (2005a), este facto pode dever-se ao número reduzido da amostra em estudo.

Brown *et al* (2000) e Center *et al* (1993a) referem uma predisposição para o aparecimento de LHF em fêmeas, o que não sucedeu no grupo estudado, em que 29% dos pacientes eram do sexo feminino e 71% são do sexo masculino. A discordância entre estes resultados e o descrito por Brown *et al* (2000) e Center *et al* (1993a) pode também resultar do tamanho da amostra.

O peso médio dos gatos em estudo foi de 5,63 Kg, sendo este achado concordante com o descrito por Center *et al* (1993a), Armstrong e Blanchard (2009) e Center (2005a). Apesar de não ter sido efectuada a classificação da condição corporal dos pacientes, os gatos 3, 5, 6 e 7 apresentavam excesso de peso à consulta e os restantes (gatos 1, 2 e 4) foram descritos como gatos previamente obesos, tendo sofrido perda de peso acentuada anterior à consulta. Assim, ainda que alguns dos gatos não apresentem excesso de peso à consulta, apresentando pesos variáveis entre 3,4 Kg a 8 Kg, pode considerar-se que todos os gatos eram obesos ou com historial de excesso de peso. No entanto, teria sido indicado avaliar na primeira consulta a condição corporal de cada um dos gatos, o que garantiria resultados mais conclusivos respeitantes ao seu peso, ainda que o número de casos estudados não seja significativo para estabelecer comparação com os resultados obtidos por Center *et al* (1993a), Armstrong e Blanchard (2009) e Center (2005a).

Szabo *et al* (2000) descrevem a relação entre a esterilização e o aparecimento de LHF, atendendo ao menor grau de actividade física que estes gatos apresentam. No

entanto, apenas 43% dos gatos estudados eram esterilizados, pelo que este parâmetro não se coaduna com as conclusões de Szabo *et al* (2000).

Dos sete gatos, dois não apresentaram nenhuma doença primária (29%) e dos restantes cinco (71%), apenas para o gato 6 se obteve o diagnóstico definitivo de pancreatite, por realização de fPLi. A frequência relativa de casos de LHF primária (29%) é superior ao referenciado na bibliografia consultada. Center (2005a) afirma que mais de 95% dos casos de LHF se desenvolvem secundariamente a uma doença subjacente, contrariando autores que inicialmente descreviam esta síndrome como tendo etiologia idiopática, tais como Barsati *et al* (1977). A discordância entre as frequências relativas obtidas neste estudo de casos e a bibliografia consultada pode dever-se ao número reduzido do grupo, que não se pode considerar como sendo representativo da população afectada.

O período de anorexia foi variável, sendo que os gatos 5 e 7 manifestaram anorexia parcial, enquanto que nos restantes pacientes foi absoluta com duração entre 7 a 15 dias, com média de 11 dias de duração. Center (2005a) refere que bastam entre dois a sete dias para se desenvolver LHF, enquanto Armstrong e Blanchard (2009) mencionam que este período pode durar algumas semanas. O facto de os gatos 5 e 7 desenvolverem LHF devido a períodos de anorexia parcial evidencia a singularidade das necessidades nutricionais de cada paciente, podendo este factor ser influenciado pela qualidade da dieta durante este intervalo.

A anorexia total foi um dos sinais clínicos mais frequentes (71%), seguindo-se a perda de peso (57%), prostração (57%), constipação (57%), vômito (43%), adipsia (29%), anúria (14%). A variedade e expressividade dos sinais clínicos vai de encontro à sintomatologia descrita por autores como Center (2005a), Armstrong e Blanchard (2009) e Holan (2009).

Na primeira consulta, 71% dos gatos apresentavam icterícia e desidratação, 43% apresentavam dor à palpação abdominal e 14% manifestaram disfagia. Os sinais clínicos com maior incidência (icterícia, desidratação e hepatomegália expressa pela dor à palpação abdominal) são coincidentes com o descrito por Scherk e Center (2010).

Os resultados dos exames complementares, nomeadamente dos hemogramas, não são concordantes entre si, ainda que na afecção estudada não tenham uma expressão significativa em termos de diagnóstico. Dois gatos apresentaram trombocitopenia com agregação plaquetária, pelo que esses resultados não foram tidos em conta. A anemia estava presente em 14% dos casos, sendo esta frequência relativa próxima da referida por Center (2005a). No entanto, sendo em todos os casos uma anemia ligeira, estes



resultados podem não manifestar a expressividade clínica implícita por Center (2005a).

A linfopenia foi a alteração do leucograma mais evidente, sendo referida por Scherk e Center (2010) a possibilidade de ocorrência de um leucograma de stress nestes pacientes.

Relativamente às análises bioquímicas, a ALT foi medida em todos os pacientes, encontrando-se aumentada em 3 destes casos. Este achado é compatível com o descrito por Armstrong e Blanchard (2009), que relatam que a ALT pode encontra-se acima de valores normais em apenas alguns casos, tal como sucedido a 43% do grupo em estudo. Os valores normais obtidos nos restantes casos podem justificar-se pelo aumento mais tardio deste parâmetro em pacientes com LHF, tal como descrito por Biourge *et al* (1994).

A AST foi medida em 2 casos, apresentando valores normais em ambos. Este resultado, segundo Armstrong e Blanchard (2009), pode dever-se ao facto do aumento desta enzima hepática em pacientes com LHF ser menos consistente do que o aumento da FAS.

A determinação da FAS foi efectuada em 5 casos, estando aumentada em 4 (80%). Um estudo realizado por Center em 2005 descreve que a FAS pode estar aumentada em mais de 80% dos casos de LHF. Uma vez que a amostra em estudo é constituída por 7 casos e este parâmetro foi avaliado em apenas 5 casos, não é possível estabelecer uma comparação rigorosa entre os resultados obtidos nos casos estudados e as conclusões de Center.

O valor normal da FAS no gato 7 permite sugerir que o diagnóstico de LHF se deveu ao sobretudo à história pregressa, exame físico e ecografia abdominal (aumento da ecogenecidade do pâncreas), apesar de, possivelmente em análises posteriores, se poderem apresentar alterações enzimáticas mais expressivas, tal como descrito por Biourge *et al* (1994). Não foi possível confirmar este facto uma vez que o paciente foi submetido a eutanásia. No entanto, apenas pelos exames efectuados, não é possível determinar se de facto se trataria de LHF, pelo que os factores determinantes para este diagnóstico terão sido, possivelmente, o excesso de peso do gato 7 (7,9 Kg), o resultado da ecografia abdominal e os sinais clínicos (anorexia, perda de peso, vómito e dor à palpação abdominal). Para um diagnóstico conclusivo, seria ideal a realização de biópsia hepática.

Armstrong e Blanchard (2009) relatam que a GGT está geralmente aumentada, não sendo incomum a apresentação de valores dentro do normal, tal como foi encontrado nos 6 gatos aos quais foi determinada a concentração sanguínea da GGT. Um estudo comparativo entre gatos com LHF e gatos com colangite realizado por Armstrong e

Blanchard (2009) refere que a GGT pode encontrar-se dentro dos valores de referência em caso de LHF.

Dos 6 gatos em que se doseou a concentração de bilirrubina total, cinco apresentaram valores superiores aos normais. A hiperbilirrubinémia presente é consistente com as afirmações de Center (2005a), ainda que a frequência relativa não tenha atingido os 95%. O facto de este parâmetro se encontrar alterado em 83% dos pacientes em estudo (valor inferior ao descrito por Center (2005a)) pode ser explicado pelo número reduzido de casos em estudo e ao facto de não ter sido realizada esta medição ao gato 4.

A ureia e a creatinina foram determinadas em 6 gatos, estando ambos os parâmetros dentro de valores normais. Estes resultados estão de acordo com expectável, ainda que, em casos de LHF, se pudesse verificar: aumento da ureia secundário ao desenvolvimento de um estado catabólico; diminuição da ureia resultante da diminuição da síntese hepática; diminuição da creatinina secundária a atrofia da massa muscular ou diminuição da síntese hepática.

A glucose não foi determinada em nenhum dos gatos em estudo, pelo que não foi possível estabelecer comparação com os achados de Biourge *et al* (1994), em que os gatos sujeitos a um período de anorexia manifestavam hiperglicémia ligeira ou normoglicémia que, com o evoluir do quadro clínico, evolui para hipoglicémia.

A realização de ecografia abdominal revelou aumento da ecogenecidade hepática, com excepção dos gatos 5 e 6. Nos gatos 2, 4 e 6 verificou-se aumento da espessura da parede da vesícula biliar, o que justificou a possibilidade de pancreatite como agente etiológico da LHF nestes casos. No gato 7 verificou-se aumento da ecogenecidade do pâncreas.

Com excepção do gato 7, todos os pacientes apresentavam hepatomegália.

O gato 5 realizou PAAF hepática, na qual se observou infiltração gorda do órgão. Segundo Scherk e Center (2010), este é um bom método de obtenção de um diagnóstico presuntivo de LHF, mas é uma técnica pouco abrangente, uma vez que não exclui possíveis causas para o seu aparecimento.

Foi realizado o teste de fPLi ao gato 6, tendo-se diagnosticado pancreatite.

A associação dos sinais clínicos, exames laboratoriais e ecografia abdominal suportam, com excepção do gato 7, o diagnóstico de LHF. No caso do gato 7, seriam necessária a realização de biópsia hepática para confirmação do diagnóstico e teste de fPLi para diagnóstico de pancreatite.

O diagnóstico definitivo desta síndrome seria possível através de realização de biópsia hepática.

A fluidoterapia utilizada em todos os casos foi feita com cloreto de sódio associado, em um caso, a cloreto de potássio, o que vai de encontro com o descrito por Center (2005a) e Scherk e Center (2010), que recomendam a utilização de cristalóides.

Em todos os casos foi instituída antibioterapia variável. Esta prática não é mencionada por nenhum dos autores consultados. No entanto esta terapêutica foi realizada, variando consoante o clínico responsável pelo caso, possivelmente com finalidade profilática.

A terapêutica anti-emética foi realizada em 5 casos, através da utilização de metoclopramida ou anti-ácidos (ranitidina) como fármacos únicos ou associados entre si.

Foi administrado butorfanol a dois pacientes para manejo da dor. A restante suplementação consistiu em vitamina K a um paciente, s-adenosilmetionina, um precursor da cisteína, contribuindo para a formação de glutathione hepática (GSH), que tem acção anti-oxidante e destoxicante; e ácido ursodeoxicólico em um paciente.

O suporte nutricional foi estabelecido através de colocação de sonda de alimentação. No gato 1 foi colocada sonda nasoesofágica, resultando na recuperação do paciente por um curto espaço de tempo. Na consulta de seguimento, uma semana após a alta, o gato 1 perdeu novamente o apetite, tendo sido colocado tubo por esofagostomia.

Nos restantes casos foi colocado tubo por esofagostomia.

## **11. Conclusão**

A LHF é uma afecção com grande expressividade na prática clínica actual, sendo fundamental a atenção do clínico para os sinais suspeitos e para características do paciente que possam direccionar no diagnóstico desta patologia.

O grande desafio no diagnóstico desta doença prende-se com a necessidade de realização de biópsia hepática para confirmação do diagnóstico definitivo, sendo um exame invasivo e com um custo elevado, pelo que a não realização deste procedimento em apenas um dos casos estudados pode dever-se a restrições financeiras.

Os exames complementares realizados também não corresponderam na totalidade ao descrito na bibliografia, mas a análise dos sinais clínicos em associação com a história pregressa poderá direccionar o clínico para o diagnóstico desta doença. No entanto, ainda que estes factores sejam típicos da LHF, é fundamental a avaliação de parâmetros hepáticos para auxiliar no diagnóstico.

Uma vez que a abordagem inicial consiste numa terapêutica de suporte agressiva, direccionada sobretudo à re-alimentação voluntária do paciente, a realização de

biópsia hepática parece ser desnecessária na fase em que o paciente já está a melhorar com a terapêutica instituída. Uma vez que se trata de um exame invasivo com algum risco anestésico em pacientes com hepatopatias, a biópsia hepática deve ser realizada após estabilização do paciente. Assim sendo, será um contra-senso submeter o gato a este exame se o tratamento implementado já está a fazer efeito.

Ainda que nos últimos anos se tenham desenvolvido estudos importantes nesta área, as inúmeras limitações a que os clínicos são diariamente sujeitos (restrições financeiras dos proprietários, falta de equipamento apropriado, indisponibilidade dos proprietários para a realização de outros exames, falta de informação relativa à doença em causa, etc.) impedem a evolução do estudo desta e de outras doenças com tão importante expressão na clínica actual.

## 12. Bibliografia

Armstrong, P. J., Blanchard, G. (2009). Hepatic lipidosis in cats. In *Veterinary Clinics of North America: Small animal practice*, 39, 599-616.

Biourge, V. (2005). Feline hepatic lipidosis: prevention and treatment [versão electrónica]. In *Proceedings of North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 8-12 January*, pp 397-398. Acedido em Abr. 5, 2011, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/158.pdf?LA=1>

Biourge, V., Groff, J., Munn, R., Kirk, C., Nyland, T., Madeiros, V., Morris, J., Rogers, Q. (1994) Experimental induction of hepatic lipidosis in cats. *American Journal of Veterinary Research*, vol.55, n.º9, 1291-1302.

Biourge, V., Nelson, R., Feldman, E., Willits, N., Morris, J., Rogers, Q. (1997). Effect of weight gain and subsequent weight loss on glucose tolerance and insulin response in healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, vol.11, n.º2, 86-91.

Blanchard, G., Paragon, B., Milliat, F., Lutton, C. (2002). Dietary L-carnitine supplementation in obese cats alters metabolism and decreases ketosis during fasting and induced hepatic lipidosis. *The Journal of Nutrition*, 132, 204-210.

Brenner, K., KuKanich, K., Smee, N. (2011). Refeeding syndrome in a cat with hepatic lipidosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 13, 614-617.

Brovida, C., Rothuizen, J. (2010). World Small Animal Veterinary Association (WSAVA) Guidelines. In S. J. Ettinger & S. E. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7th edition). (pp 1609 - 1612). EUA: Elsevier Saunders.

Brown, B., Mauldin, G. E., Armstrong, J., Moroff, S., Mauldin, G. N. (2000). Metabolic and hormonal alterations in cats with hepatic lipidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14, 20-26.

Bruner, J., Steiner, J., Williams, D., Alstine, W., Blevins, W. (1997). High feline trypsin-like immunoreactivity in a cat with pancreatitis and hepatic lipidosis. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, vol.210, n.º12, 1757-1760.

Bunch, S. (2003b). Diagnostic tests for hepatobiliary system. In C.G. Couto & R.W. Nelson (Eds.) *Small animal internal medicine* (3rd edition). (pp 483 - 505). EUA: Mosby.

Bunch, S. (2003a). Hepatobiliary diseases in the cat. In C.G. Couto & R.W. Nelson (Eds.) *Small animal internal medicine* (3rd edition). (pp 506-513). EUA: Mosby.

Cavalcanti, C., Saleh, S. M., Mazzoni, A., Pacca, F. O. T. (2000). *Adesivo fibrínico: proposta terapêutica para a hemostasia*. Acedido em Abr. 5, 2011 em: [http://www.diagnosticobucal.com.br/trabalhos/adesivo\\_fibrinico.htm](http://www.diagnosticobucal.com.br/trabalhos/adesivo_fibrinico.htm)

Center, S., Thompson, M., Guida, L. (1993a) 3 $\alpha$ -Hydroxylated bile acid profiles in clinically normal cats, cats with severe hepatic lipidosis, and cat with complete extrahepatic bile duct occlusion. *American Journal of Veterinary Research*, vol.54, n.º5, 681-688.

Center, S., Guida, L., Zanelli, M., Dougherty, E., Cummings, J. (1993b). Ultrastructural hepatocellular features associated with severe hepatic lipidosis in cats. *American Journal of Veterinary Research*, vol.54, n.º5, 724-731.

Center, S., Erb, H., Joseph, S. (1995). Measurement of serum bile acids concentrations for diagnosis of hepatobiliary disease in cats. *Journal of American Veterinary Medicine Association*, vol.207, n.º8, 1048-1053.

Center, S. (1998). Nutritional support for dogs and cats with hepatobiliary disease. *Journal of Nutrition*, 128, 2733-2746.

Center, S., Warner, K., Corbett, J., Randolph, J., Erb, H. (2000). Proteins invoked by vitamin K absence and clotting times in clinically ill cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 14, 292-297.

Center, S. (2005a) Feline hepatic lipidosis. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, 35, 225-269.

Center, S. (2005b). Optimizing care for Hepatic Lipidosis. [versão electrónica]. In *Proceedings of North American Veterinary Conference, Orlando, Florida, 8-12 January*, pp 1473-1475. Acedido em Abr. 5, 2011, disponível em: <http://www.ivis.org/proceedings/navc/2005/SAE/160e.pdf>

Center, S. (2006). Current considerations for evaluating liver function. In J. August (Ed.) *Feline internal medicine* vol.5. (pp 89-107). EUA: Elsevier Saunders.

Chandler, E. A., Gaskell, C. J. (2004). *Feline medicine and therapeutics* (3<sup>rd</sup> edition) (pp 441-446). EUA: Blacwell Publishing.

Cornelius, L., Jacobs, G. (1989). Feline hepatic lipidosis. In Kirk, R., *Current veterinary therapy: small animal practice* vol. 10 (10<sup>th</sup> edition) (pp 869-873). EUA: W. B. Saunders.

Cullen, J. (2009). Summary of the world small animal veterinary association standardization committee guide to classification of liver disease in dogs and cats. *Veterinary Clinics of North America: small animal practice*, 39, 395-418.

Daniel, A., Lucas, S., Júnior A., Monteiro P., Ramos D., Pires C., Sinhorini I. (2010). Skin fragility syndrome in a cat with colangiohepatitis and hepatic lipidosis. *Journal of Feline Medicine and Surgery*, 12, 151-155.

Dimski, D., Buffington, C., Johnson, S., Sherding, R., Rosol, T. (1992). Serum lipoprotein concentrations and hepatic lesions in obese cats undergoing weight loss. *American Journal of Veterinary Research*, 53, 1259-1262.

Elliott, J. (2010). Jaundice. In S. J. Ettinger & S. E. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7<sup>th</sup> edition). (pp 287 - 289). EUA: Elsevier Saunders.

Ettinger, S. J., Feldman, E. C. (2010). *Textbook of veterinary internal medicine* (7<sup>th</sup> edition). EUA: Elsevier Saunders.

Hall, J., Barstad, L., Connor, W. (1997). Lipid composition of hepatic and adipose tissues from normal cats and from cats with hepatic lipidosis. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 4, vol.11, 238-242.

Holan, K. (2009). Feline hepatic lipidosis. In J. Bonagura & D. Twedt (Eds.) *Kirk's Current veterinary therapy* (14th edition) (pp 570 – 575). EUA: Saunders Elsevier.

Ibrahim, W., Szabo, J., Sunvold, G., Kelleher, J., Bruckner, G. (2000). Effect of dietary protein quality and fatty acid composition on plasma lipoprotein concentrations and hepatic triglyceride fatty acid synthesis in obese cats undergoing rapid weight loss. *American Journal of Veterinary Research*, vol. 61, n.º5, 566-572.

Ibrahim, W., Biley, N., Sunvold, G., Bruckner, G. (2003). Effects of carnitine and taurine on fatty acid metabolism and lipid accumulation in the liver of cats during weight gain and weight loss. *American Journal of Veterinary Research*, vol. 64, n.º10, 1265-1277.

Jacobs, G., Cornelius, L., Keene, B., Rakich, P., Shug, A. (1990). Comparison of plasma, liver, and skeletal muscle carnitine concentrations in cats with idiopathic lipidosis and in healthy cats. *American Journal of Veterinary Research*, vol. 51, n.º 9, 1349-1351.

Marks, S. (2005). Nasoesophageal, esofagostomy, gastrostomy, and jejunal tube placement techniques. In S. J. Ettinger & S. E. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7<sup>th</sup> edition). (pp 333 - 340). EUA: Elsevier Saunders.

Nakamura, J., Chen, H., Momoi, Y., Iwasaki, T. (2005). Clinical application of computer tomography for the diagnosis of feline hepatic lipidosis. *Journal of Veterinary Medicine Science*, 67, 1163-1165.

Nelson, D., Cox, M. (2008). Fatty acid metabolism. In *Principles of biochemistry* (5th edition). (pp 647 – 654). EUA: W. H. Freeman and Company.

Nestlé Purina (2011). Purina Veterinary Diets. Acedido em Jan. 31, 2012, disponível em <http://www.purinavets.eu/home/index.htm>

Newell, S., Selcer, B., Girard, E., Roberts, G., Thompson, J., Harrison J. (1998). Correlations between ultrasonographic findings and specific hepatic diseases in cats: 72 cases (1985- 1997). *Journal of American Veterinary Medicine Association*, 213, 94 – 98.

Oliver, A. P., Segura, C. P., Piña, M. L. B., Concépcion Becerril Moral (AESAN) (2009). Herbalife y la hepatotoxicidad. Informe del Comité Científico de la AESAN. Acedido em Abr. 5, 2011 em: <http://soydondenopienso.wordpress.com/2009/04/28/herbalife-y-la-hepatotoxicidad-informe-del-comite-cientifico-de-la-aesan/>

Pazak, H., Bartges, J., Cornelius, L., Scott, M., Gross, K., Huber, T. (1998). Characterization of serum lipoprotein profiles of healthy, adult cats and idiopathic feline hepatic lipidosis patients. *The Journal of Nutrition*, 128, 2747-2750.

Posner, L., Asakawa, M., Erb, H. (2008), "Use of propofol for anesthesia in cats with primary hepatic lipidosis: 44 cases (1995-2004)". *Journal of the American Veterinary Association*, 232, 1841-1843.

Richter, K., Arnell, K. (2010). Hepatic biopsy techniques. In S. J. Ettinger & S. E. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7th edition). (pp 1626 - 1628). EUA: Elsevier Saunders.



Rothuizen, J. (2009). Important clinical syndromes associated with liver disease. *Veterinary Clinics of North America: small animal practice*, 39, 419 – 437.

Rothuizen, J., Twedt, D. (2009). Liver biopsy techniques. *Veterinary Clinics of North America: Small animal practice*, 39, 470 – 480.

Ruckebusch, Y., Phaneuf, L., Dunlop, R. H. (1990). Physiology of small and large animals. (pp 417-424). Mosby.

Scherk, M., Center, S. (2010). Toxic, Metabolic, Infectious, and Neoplastic Liver Diseases. In S. J. Ettinger & S. E. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine* (7<sup>th</sup> edition). (pp 1672 - 1689). EUA: Elsevier Saunders.

Stonehewer, J. (2004). The liver and pancreas. In Chandler, E. A., Gaskell, C. J., Gaskell, R. M., *Feline medicine and therapeutics* (3<sup>rd</sup> edition). (pp 435-454). EUA: Blackwell Publishing.

Szabo, J., Ibrahim, W., Sunvold, G., Dickey, K., Rodgers, J., Toth, I., Boissonneault, G., Bruckner, G. (2000) Influence of dietary protein and lipid on weight loss in obese ovariohysterectomized cats. *American Journal of Veterinary Research*, 61, 559-565.

VanSteenhouse, J., Dimski, D., Taylor, W., Swenson, D., Taboada, J., Hosgood, G. (1999a). Effects of oral administration of orotic acid on hepatic morphologic characteristics and serum biochemical variables in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 60, 749-752.

VanSteenhouse, J., Dimski, D., Swenson, D., Taboada, J. (1999b). Urinary orotic acid-to creatinine ratios in cats with hepatic lipidosis. *American Journal of Veterinary Research*, 60, 753-754.

Voet, D. Voet, J.G., Pratt, C.W. (2007). *Fundamentos de Bioquímica. La vida a nivel molecular*. Espanha: Editorial médica Panamericana.

Webster, C., Cooper, J. (2009). Diagnostic approach to hepatobiliary disease. In J. Bonagura & D. Twedt (Eds.) *Kirk's current veterinary therapy*. (14th edition). (pp 543 – 549). EUA: Saunders Elsevier.

Webster, C. (2010). History, clinical signs, and physical findings in hepatobiliary Disease. In S. J. Ettinger & S. E. Feldman (Eds.), *Textbook of veterinary internal medicine*. (7th edition). (pp 1612 - 1625). EUA: Elsevier Saunders.

Yeager, A., Mohammed, H. (1992) Accuracy of ultrasonography in the detection of severe hepatic lipidosis in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 53, 597-599.

Zoran, D. (2006). Nutrition for anorectic, critically ill or injured cats. In J. August (Ed.) *Feline internal medicine* vol.5. (pp 145 – 153). EUA: Elsevier Saunders.

Zoran, D. (2010). Obesity in dogs and cats: a metabolic and endocrine disorder. March (2010). *Veterinary Clinics of North America: small animal practice*, 40, 221-239.



**Nestlé PURINA**

# BODY CONDITION SYSTEM

**TOO THIN**

**1**

Ribs visible on shorthaired cats; no palpable fat; severe abdominal tuck; lumbar vertebrae and wings of ilia easily palpated.

**2**

Ribs easily visible on shorthaired cats; lumbar vertebrae obvious with minimal muscle mass; pronounced abdominal tuck; no palpable fat.

**3**

Ribs easily palpable with minimal fat covering; lumbar vertebrae obvious; obvious waist behind ribs; minimal abdominal fat.

**4**

Ribs palpable with minimal fat covering; noticeable waist behind ribs; slight abdominal tuck; abdominal fat pad absent.

**IDEAL**

**5**

Well-proportioned; observe waist behind ribs; ribs palpable with slight fat covering; abdominal fat pad minimal.

**6**

Ribs palpable with slight excess fat covering; waist and abdominal fat pad distinguishable but not obvious; abdominal tuck absent.

**7**

Ribs not easily palpated with moderate fat covering; waist poorly discernible; obvious rounding of abdomen; moderate abdominal fat pad.

**8**

Ribs not palpable with excess fat covering; waist absent; obvious rounding of abdomen with prominent abdominal fat pad; fat deposits present over lumbar area.

**9**

Ribs not palpable under heavy fat cover; heavy fat deposits over lumbar area, face and limbs; distention of abdomen with no waist; extensive abdominal fat deposits.

**1**

**3**

**5**

**7**

**9**

Call 1-800-222-VETS (8387), weekdays, 8:00 a.m. to 4:30 p.m. CT

**Nestlé PURINA**